

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 557**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|---------------------|-----------|--------------------|-----------|
| C07D 405/14 | (2006.01) | C07D 401/14 | (2006.01) |
| A61K 31/5377 | (2006.01) | C07D 413/14 | (2006.01) |
| A61K 31/55 | (2006.01) | A61K 31/506 | (2006.01) |
| A61K 31/551 | (2006.01) | C07D 401/06 | (2006.01) |
| A61K 31/553 | (2006.01) | C07D 403/06 | (2006.01) |
| C07D 417/14 | (2006.01) | C07D 403/14 | (2006.01) |
| C07D 451/02 | (2006.01) | C07D 407/14 | (2006.01) |
| C07D 471/04 | (2006.01) | C07D 471/10 | (2006.01) |
| C07D 491/052 | (2006.01) | | |
| C07D 498/10 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2009 E 09775212 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2379525**

54 Título: **Pirimidin-4-carboxamidas cíclicas como antagonistas del receptor CCR2 para el tratamiento de inflamaciones, asma y EPOC**

30 Prioridad:

19.12.2008 EP 08172336
15.05.2009 EP 09160416

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.11.2015

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**EBEL, HEINER;
FRATTINI, SARA;
GIOVANNINI, RICCARDO;
HOENKE, CHRISTOPH;
TRIESELMANN, THOMAS;
TIELMANN, PATRICK;
SCHEUERER, STEFAN;
HOBBIE, SILKE (MARIE KATRIN) y
BUETTNER, FRANK**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 551 557 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Pirimidin-4-carboxamidas cíclicas como antagonistas del receptor CCR2 para el tratamiento de inflamaciones, asma y EPOC

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a antagonistas novedosos para CCR2 (receptor 2 de quimioquinas CC) y a su uso para proporcionar medicamentos para tratar afecciones y enfermedades en las que la activación de CCR2 juega un papel causal, especialmente enfermedades pulmonares tales como asma y EPOC, enfermedad neurológica, especialmente de enfermedades de dolor, enfermedades relacionadas con el sistema inmune, especialmente diabetes mellitus incluyendo nefropatía diabética, y enfermedades cardiovasculares, especialmente enfermedad aterosclerótica.

Antecedentes de la invención

15 Las quimioquinas son una familia de citoquinas proinflamatorias, pequeñas, con actividades quimiotácticas potentes. Las quimioquinas son citoquinas quimiotácticas que se liberan por una gran diversidad de células para atraer diversas células, tales como monocitos, macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos a sitios de inflamación.

Los receptores de quimioquinas, tales como CCR2 o CCR5, han estado implicados como mediadores importantes de trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras así como patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y aterosclerosis. Por consiguiente, en estos trastornos y enfermedades serían útiles agentes que modulen los receptores de quimioquinas tales como los receptores CCR2 y CCR5.

20 En particular, está ampliamente aceptado que numerosas afecciones y enfermedades implican procesos inflamatorios. Dichas inflamaciones se desencadenan y/o promueven críticamente por la actividad de macrófagos, que se forman por diferenciación de monocitos. Se ha encontrado además que los monocitos se caracterizan, por ejemplo, por una expresión alta de CCR2 residente en membrana, mientras que la expresión de CCR2 en macrófagos es menor. El CCR2 es un regulador crítico del tráfico de monocitos, que se puede describir como el movimiento de los monocitos hacia una inflamación a lo largo de un gradiente de proteínas quimioatrayentes de monocitos (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4).

Por lo tanto, con el fin de reducir la inflamación inducida por macrófagos, sería conveniente bloquear el CCR2 de monocitos mediante un antagonista, de forma que pueda desencadenarse un menor movimiento de los monocitos hacia una zona de inflamación para convertirse en macrófagos.

30 Los documentos WO 2007/026959 y JP 2008/239617 describen benzotiofenilpiperazinas útiles para prevenir o tratar enfermedades del sistema nervioso central.

El documento WO 2009/065919 describe piperidinil-(hetero)aril-amidas en calidad de antagonistas de CGRP.

El documento WO 2009/065920 describe amino-(hetero)aril-amidas en calidad de antagonistas de CGRP.

35 Annual reports in Medicinal Chemistry 2007, páginas 211-227 (Carter et al.) es un artículo de revisión sobre antagonistas de CCR2.

El documento WO 2006/034833 describe diaril-ureas cíclicas como inhibidores de tirosina quinasa.

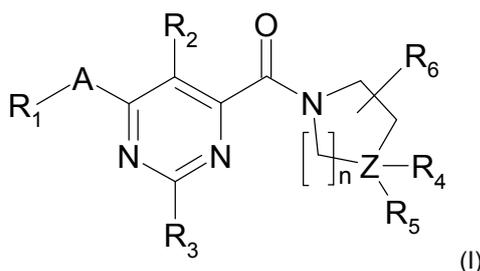
El documento WO 2006/021801 describe derivados de ftalazinona 4-heteroarilmetil-sustituidos como inhibidores de PARP.

40 El documento WO 2010/020432 describe pirimidinas para uso en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne.

Basándose en lo anterior, es necesario proporcionar antagonistas eficaces para CCR2, que sean farmacológicamente aceptables.

Descripción de la invención

45 Se ha descubierto ahora que estos inhibidores eficaces de CCR2 pueden proporcionarse por compuestos de acuerdo con la fórmula general (I),



en la que R₁ es -L₁-R₇,

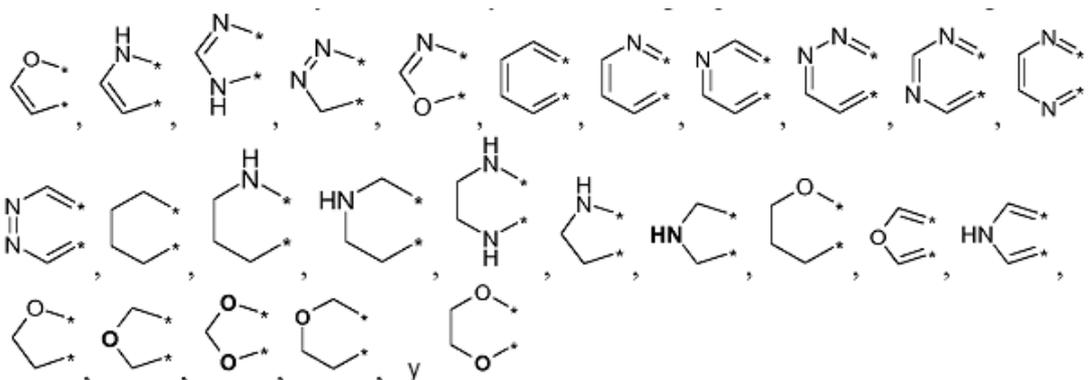
y en la que L₁ es un enlace o un grupo seleccionado entre metileno, etileno y etenileno,

5 y en la que R₇ es un anillo seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, oxepanilo, fenilo, piridilo y furanilo,

en la que L₁, si es diferente de un enlace, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre metilo y etilo,

10 en la que el anillo R₇ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F, -Cl, -metilo, -etilo, -propilo, -i-propilo, -ciclopropilo, -t-butilo, -CF₃, -O-CF₃, -CN, -O-metilo, -furanilo y -fenilo, en donde dicho furanilo y dicho fenilo están sustituidos, opcionalmente de manera independiente, con uno o más grupos seleccionados entre -alquilo C₁-C₆, halógeno, -OCH₃, -CF₃ y -OCF₃,

o en la que R₇ está sustituido bi-valentemente con uno o más grupos seleccionados de entre



en dos átomos del anillo vecinos de modo que se forma un anillo reasociado;

15 R₂ se selecciona entre -H, -halógeno, -CN, -O-alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄, -CH=CH₂, -C≡CH, -CF₃, -OCF₃, -OCF₂H y -OCFH₂;

R₃ se selecciona entre -H, -metilo, -etilo, -propilo, -i-propilo, -ciclopropilo, -OCH₃ y -CN;

20 R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre un par de electrones, -H, -alquilo C₁-C₆, -NH₂, -cicloalquilo C₃-C₈, -heterociclilo C₃-C₈, -arilo C₅-C₁₀, -heteroarilo C₅-C₁₀ y -C(O)-N(R₈,R_{8'}), donde R₈ y R_{8'} se seleccionan independientemente entre -H y -alquilo C₁-C₆,

25 en la que R₄ y R₅, si son distintos de un par de electrones o -H, están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más grupos seleccionados entre -halógeno, -OH, -CF₃, -CN, -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₈, -O-heterociclilo C₃-C₈, -O-arilo C₅-C₁₀, -O-heteroarilo C₅-C₁₀, -alquileno C₀-C₆-CN, -alquileno C₀-C₄-O-alquilo C₁-C₄, -alquileno C₀-C₄-O-cicloalquilo C₃-C₈, -alquileno C₀-C₄-O-heterociclilo C₃-C₈, -alquileno C₀-C₄-O-arilo C₅-C₁₀, -alquileno C₀-C₄-O-heteroarilo C₅-C₁₀, -alquileno C₀-C₄-Q-alquil C₀-C₄-N(R₉,R_{9'}), -alquileno C₀-C₄-N(R₁₀)-Q-alquilo C₁-C₄, -alquileno C₀-C₄-N(R₁₀)-Q-cicloalquilo C₃-C₈, -alquileno C₀-C₄-N(R₁₀)-Q-heterociclilo C₃-C₈, -alquileno C₀-C₄-N(R₁₀)-Q-arilo C₅-C₁₀, -alquileno C₀-C₄-N(R₁₀)-Q-heteroarilo C₅-C₁₀, -alquileno C₀-C₄-Q-N(R₁₁,R_{11'}), -alquileno C₀-C₄-N(R₁₂)-Q-N(R₁₃,R_{13'}), -alquileno C₀-C₄-R₁₄, -alquileno C₀-C₄-Q-alquilo C₁-C₆, -alquileno C₀-C₄-Q-cicloalquilo C₃-C₈, -alquileno C₀-C₄-Q-heterociclilo C₃-C₈, -alquileno C₀-C₄-Q-arilo C₅-C₁₀, -alquileno C₀-C₄-Q-heteroarilo C₅-C₁₀, -alquileno C₀-C₄-O-Q-N(R₁₅,R_{15'}) y -alquileno C₀-C₄-N(R₁₆)-Q-O-(R₁₇),

en la que Q se selecciona entre -C(O)- y -SO₂-

en la que R₁₂, R₁₆ se seleccionan independientemente entre -H, -alquilo C₁-C₆ y -cicloalquilo C₃-C₆,

en la que R₉, R_{9'}, R₁₀, R₁₁, R_{11'}, R₁₃, R_{13'}, R₁₅, R_{15'} se seleccionan independientemente entre -H, -alquilo C₁-C₆ y -cicloalquilo C₃-C₆,

o en la que R₉ y R_{9'}, R₁₁ y R_{11'}, R₁₃ y R_{13'}, R₁₅ y R_{15'} juntos forman un grupo -alquileo C₂-C₆,

- 5 en la que R₁₄ y R₁₇ se seleccionan independientemente entre -H, -alquilo C₁-C₆, -arilo C₅-C₁₀, -heteroarilo C₅-C₁₀, -cicloalquilo C₃-C₈ y -heterociclilo C₃-C₈, donde dicho -heterociclilo C₃-C₈ comprende opcionalmente nitrógeno y/o -SO₂- en el anillo, y donde R₁₄ y R₁₇ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre -OH, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃, -CN, -halógeno, -alquilo C₁-C₄, =O y -SO₂-alquilo C₁-C₄,

o en la que R₄ y/o R₅ son independientemente un grupo de la estructura -L₂-R₁₈,

- 10 en la que L₂ se selecciona entre -NH- y -N(alquilo C₁-C₄)-,

en la que R₁₈ se selecciona entre -arilo C₅-C₁₀, -heteroarilo C₅-C₁₀, -cicloalquilo C₃-C₈ y -heterociclilo C₃-C₈,

en la que R₁₈ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, -CF₃, -OCF₃, -CN, -OH, -O-alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₆, -NH-C(O)-alquilo C₁-C₆, -N(alquil C₁-C₄)-C(O)-alquilo C₁-C₆, -C(O)-alquilo C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo C₁-C₆, -NH-S(O)₂-alquilo C₁-C₆, -N(alquil C₁-C₄)-S(O)₂-alquilo C₁-C₆ y -C(O)-O-alquilo C₁-C₆,

- 15 y en la que R₄, R₅ y R₁₈ están opcionalmente sustituidos además con espiro-cicloalquilo C₃-C₈ o espiro-heterociclilo C₃-C₈ de tal forma que junto con R₄, R₅ y/o R₁₈ se forma un espirociclo, donde dicho espiro-heterociclilo C₃-C₈ comprende opcionalmente uno o más grupos seleccionados entre nitrógeno, -C(O)-, -SO₂- y -N(SO₂-alquilo C₁-C₄)- en el anillo,

- 20 o en la que R₄, R₅ y R₁₈ están opcionalmente sustituidos además bi-valentemente con uno o más grupos que forman anillos espirocíclicos o reasociados seleccionados entre -alquileo C₁-C₆, -alquilenilo C₂-C₆ y -alquinileno C₄-C₆, donde uno o dos centros de carbono pueden reemplazarse opcionalmente por uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos en un átomo del anillo o en dos átomos vecinos en el anillo seleccionados entre -OH, -NH₂, -alquilo C₁-C₃, O-alquilo C₁-C₆, -CN, -CF₃, -OCF₃ y halógeno;

- 25 R₆ se selecciona entre -H, -alquilo C₁-C₄, -OH, -O-alquilo C₁-C₄, -halógeno, -CN, -CF₃ y -OCF₃;

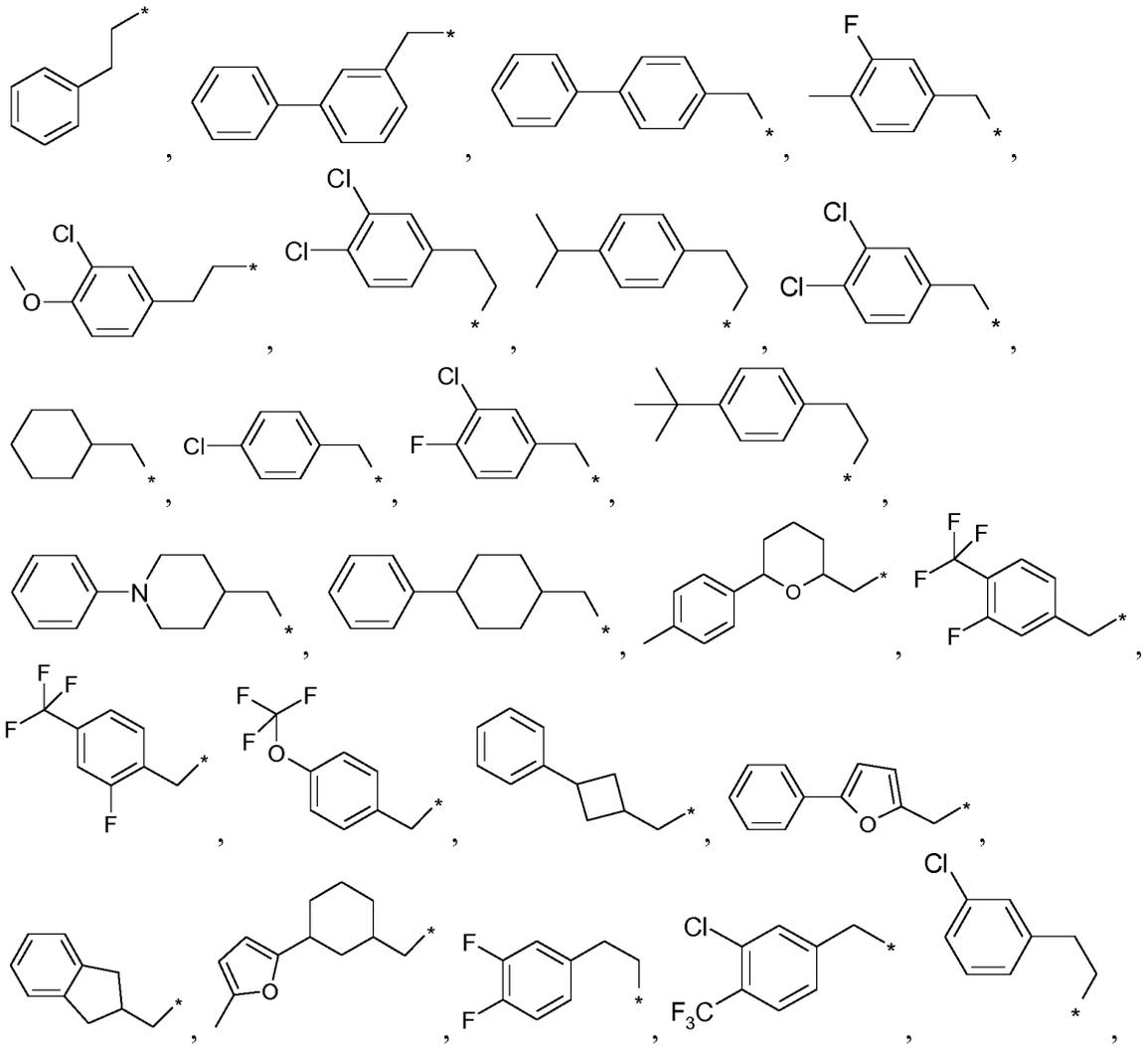
A se selecciona entre un enlace sencillo, -CH₂-, -O-, -S- y -NH-;

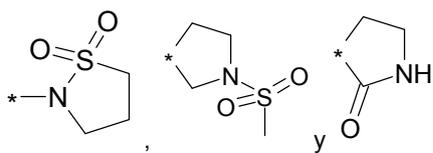
n es 1, 2 ó 3;

Z es C o N,

- 30 así como en forma de sus sales de adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables, así como en forma de sus solvatos y/o hidratos.

Compuestos preferidos de fórmula (I) de acuerdo con la invención son compuestos con R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R_{8'}, R₉, R_{9'}, R₁₀, R₁₁, R_{11'}, R₁₂, R₁₃, R_{13'}, R₁₄, R₁₅, R_{15'}, R₁₆, R₁₇, R₁₈, A, L₂, Z, Q y n como se han definido anteriormente o como se definen más adelante en la presente memoria, en la que R₁ se selecciona entre



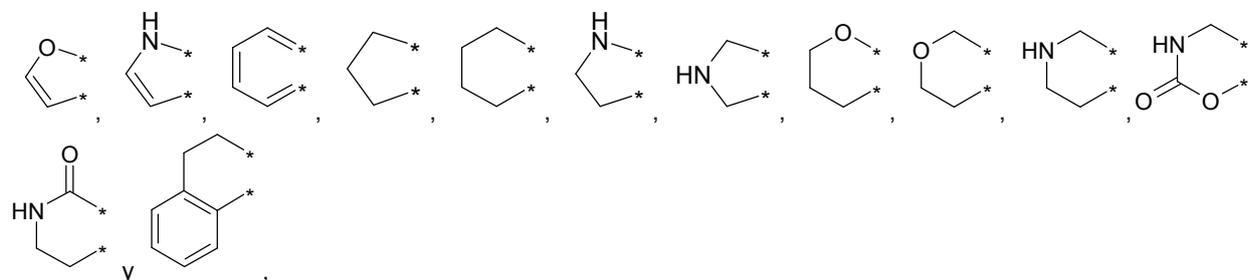


o en la que R₄ y R₅ are independientemente un grupo de la estructura -L₂-R₁₈, donde L₂ se selecciona entre -NH-, -N(CH₃)- y -N(C₂H₅)-,

- 5 donde R₁₈ se selecciona entre -tetrahidropirano-, -ciclopropilo-, -ciclobutilo-, -ciclopentilo-, -ciclohexilo-, -cicloheptilo-, -ciclooctilo-, -pirrolidinilo-, -piperidinilo-, -piperazinilo-, -morfolinilo-, -cromanilo-, -octahidro-pirano-pirrolilo-, -octahidro-pirano-piridinilo-, -octahidro-pirano-oxazinilo-, -oxaespírodecanilo y -tetrahidro-naftiridinilo,

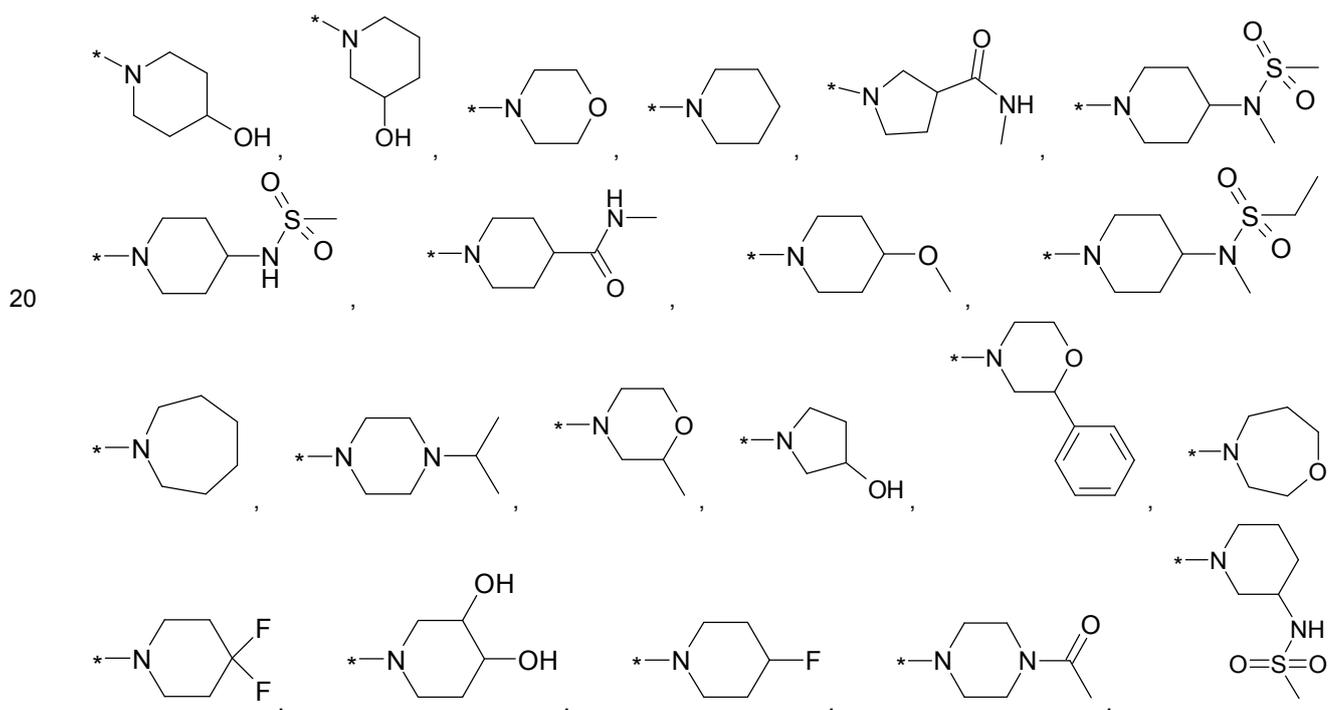
donde R₁₈ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F-, -CF₃-, -OCF₃-, -CN-, -OH-, -O-CH₃-, -CH₃-, -NH-C(O)-CH₃-, -N(CH₃)-C(O)-CH₃-, -C(O)-CH₃-, -S(O)₂-CH₃-, -NH-S(O)₂-CH₃-, -N(CH₃)-S(O)₂-CH₃ y -C(O)-O-C₂H₅.

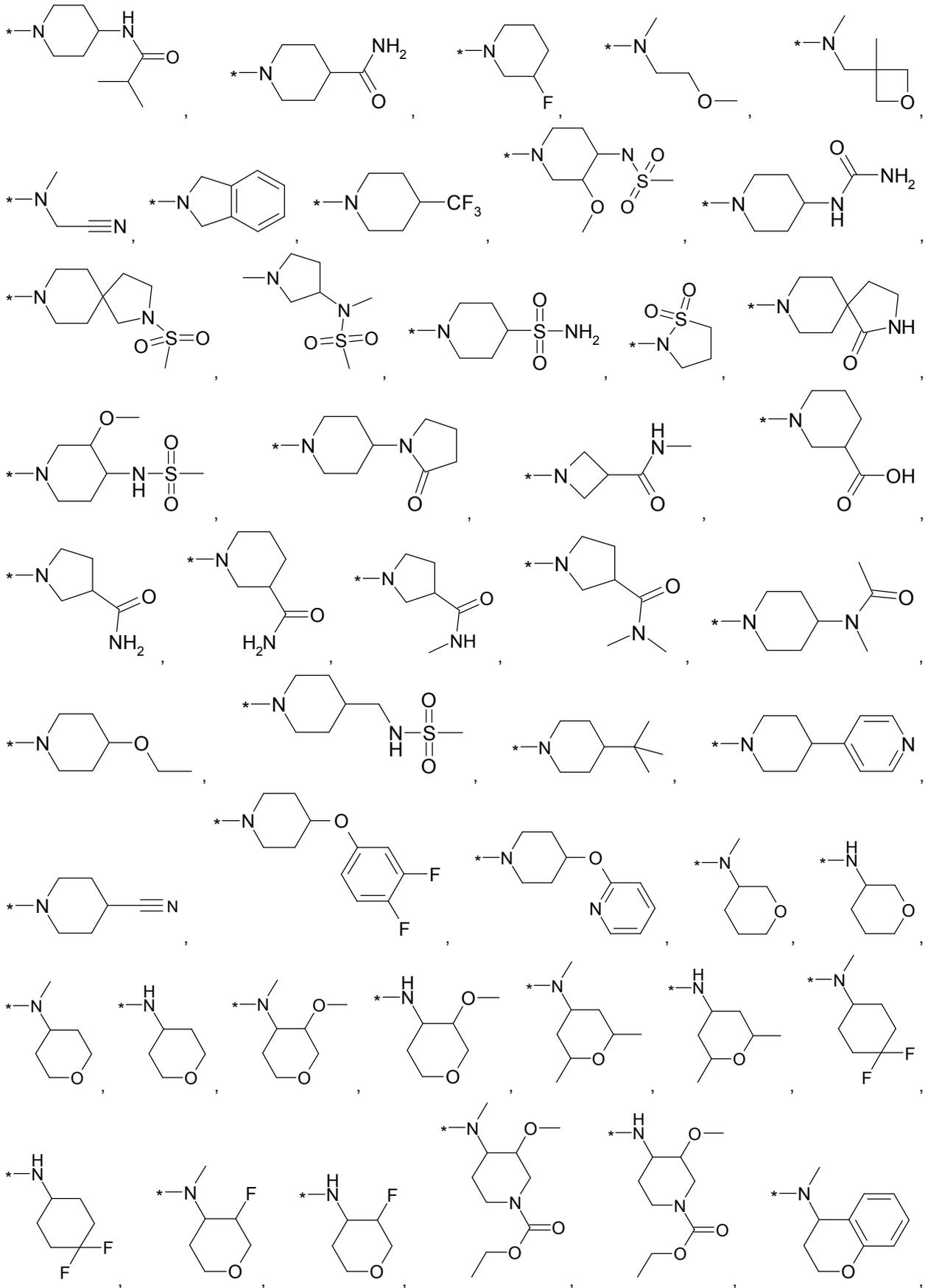
- 10 y en la que R₄, R₅ y R₁₈ están opcionalmente sustituidos además bi-valentemente con uno o más grupos seleccionados entre



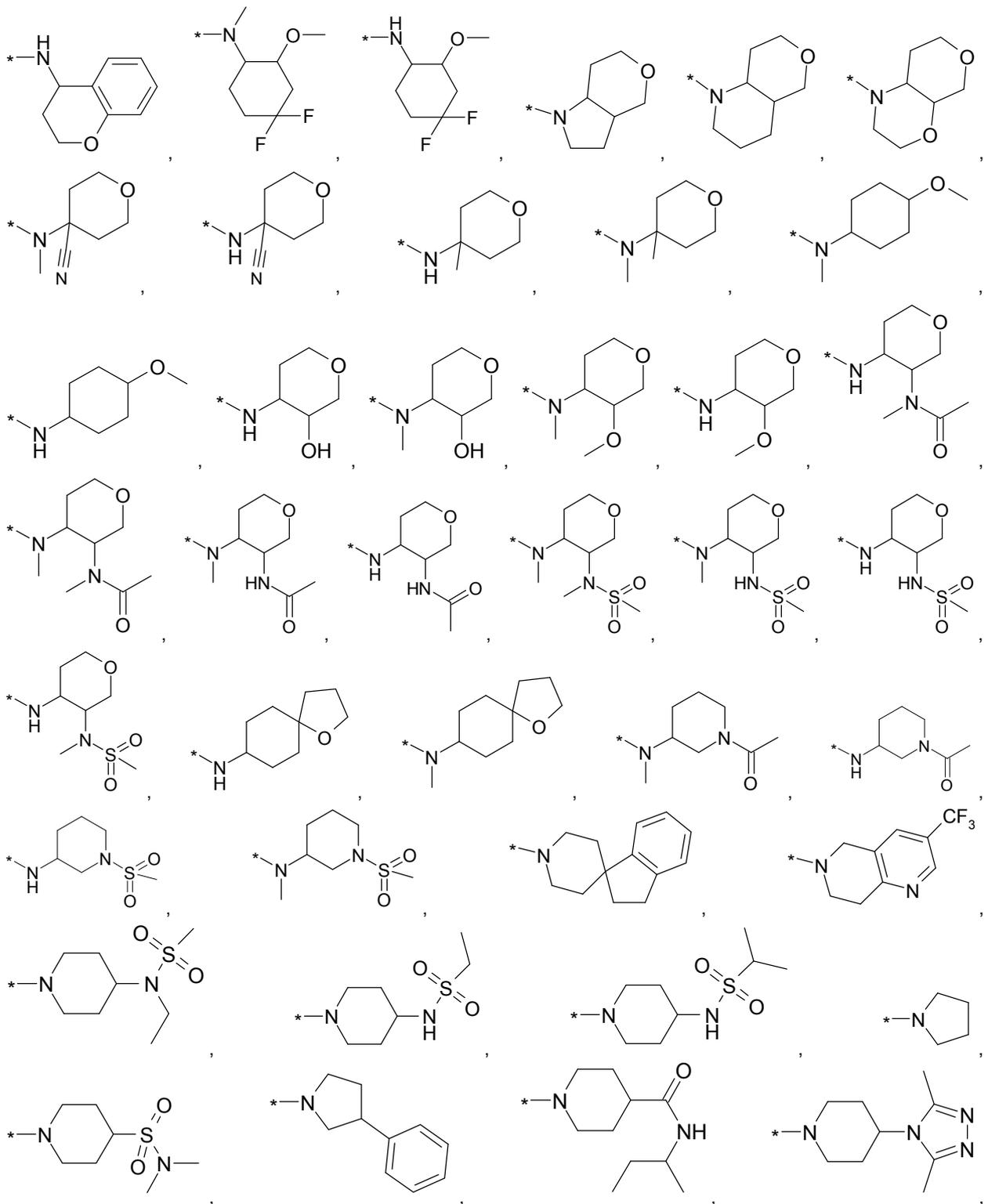
- 15 en un átomo del anillo o en dos átomos vecinos en el anillo de tal forma que se forman anillos espirocíclicos o reasociados.

Compuestos preferidos de fórmula (I) de acuerdo con la invención son compuestos con R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈, R₈, R₉, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, A, L₁, L₂, Z, Q y n como se han definido anteriormente o como se definen más adelante en la presente memoria, en la que R₄ se selecciona entre

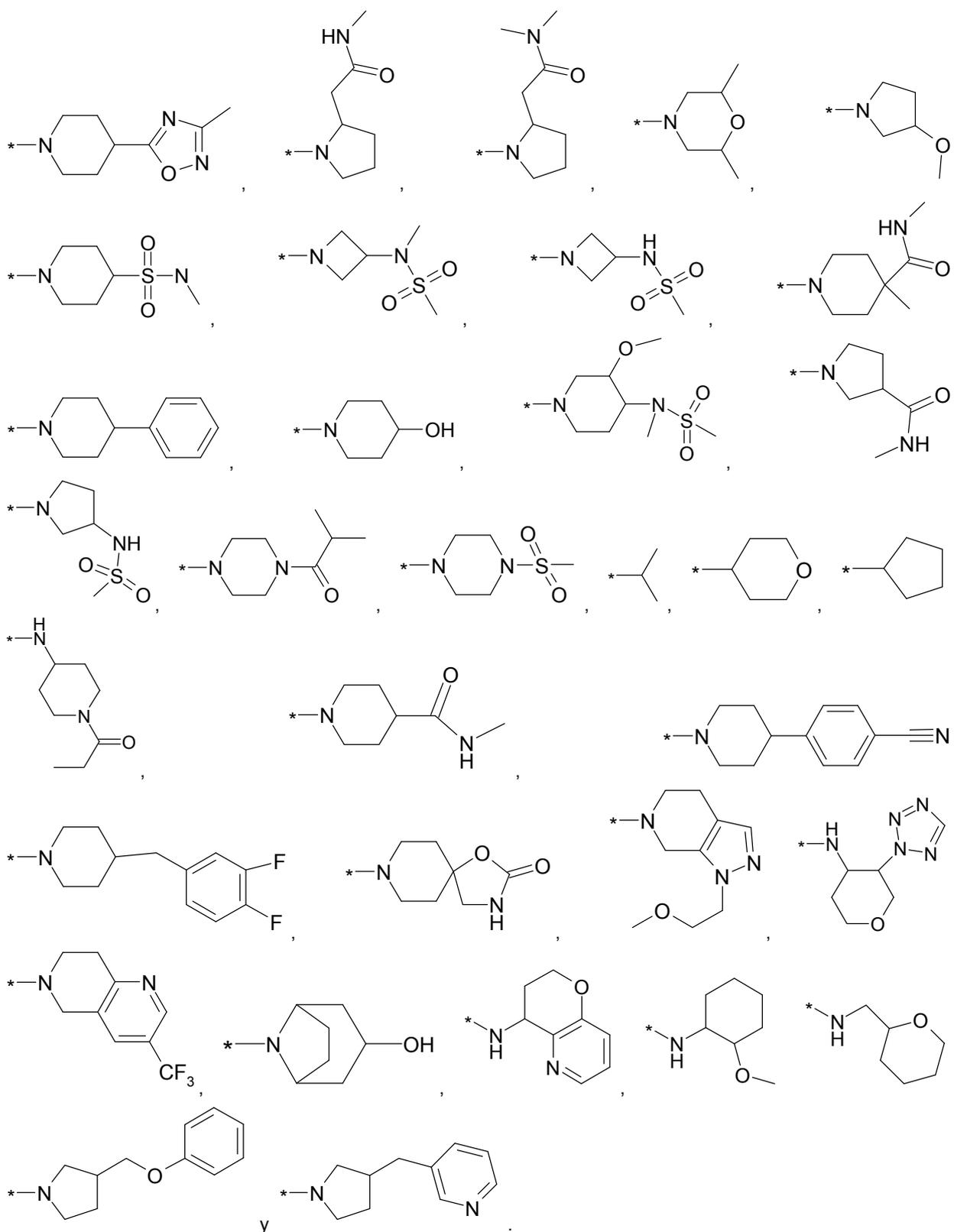




5



5



10 Compuestos preferidos de fórmula (I) de acuerdo con la invención son compuestos con R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R_{8'}, R₉, R_{9'}, R₁₀, R₁₁, R_{11'}, R₁₂, R₁₃, R_{13'}, R₁₄, R₁₅, R_{15'}, R₁₆, R₁₇, R₁₈, A, L₁, L₂, Z, Q y n como se han definido anteriormente o como se definen más adelante en la presente memoria, en la que R₅ se selecciona entre un par de electrones, -H y -C(O)-NH₂.

Compuestos preferidos de fórmula (I) de acuerdo con la invención son compuestos con R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₈, R₉, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, A, L₁, L₂, Z, Q y n como se han definido anteriormente o como se definen más adelante en la presente memoria, en la que R₆ se selecciona entre -H, -CH₃, -C₂H₅, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -F, -CF₃ y -OCF₃.

5 Compuestos preferidos de fórmula (I) de acuerdo con la invención son compuestos con R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₈, R₉, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, A, L₁, L₂, Z, Q y n como se han definido anteriormente o como se definen más adelante en la presente memoria, en la que R₆ se selecciona entre -H u -O-CH₃.

10 Compuestos preferidos de fórmula (I) de acuerdo con la invención son compuestos con R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₈, R₉, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, A, L₁, L₂, Z, Q y n como se han definido anteriormente o como se definen más adelante en la presente memoria, en la que A se selecciona entre -O- o -NH-.

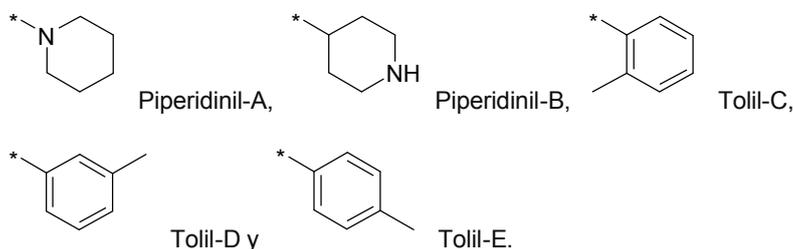
15 Debe entenderse que todas las realizaciones anteriores bajo la fórmula (I) se presentan opcionalmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de sus isómeros ópticos individuales, o racematos, así como en forma de sus sales de adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables, así como en forma de sus solvatos y/o hidratos.

Definiciones

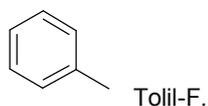
Salvo que se indique lo contrario, todos los sustituyentes son independientes entre sí. Si, por ejemplo, puede haber una pluralidad de grupos alquilo C₁-C₆ como sustituyentes en un grupo, en el caso de tres sustituyentes alquilo C₁-C₆, uno puede representar metilo, uno *n*-propilo y uno *terc*-butilo.

20 Dentro del alcance de esta solicitud, en la definición de los posibles sustituyentes, éstos también se pueden representar en forma de una fórmula estructural. Un asterisco (*) en la fórmula estructural del sustituyente debe entenderse como el punto de unión al resto de la molécula. Además, el átomo del sustituyente que sigue al punto de unión se denomina el átomo en la posición número 1. Por lo tanto, por ejemplo, los grupos *N*-piperidinilo (Piperidin-A), 4-piperidinilo (Piperidin-B), 2-tolilo (Tolil-C), 3-tolilo (Tolil-D) y 4-tolilo (Tolil-E) se muestran como se indica a continuación:

25



30 Si no hay ningún asterisco (*) en la fórmula estructural del sustituyente, se puede eliminar cualquier átomo de hidrógeno del sustituyente y la valencia así liberada puede actuar como un sitio de unión al resto de una molécula. Así, por ejemplo, (Tolil-F) puede representar 2-tolilo, 3-tolilo, 4-tolilo y bencilo

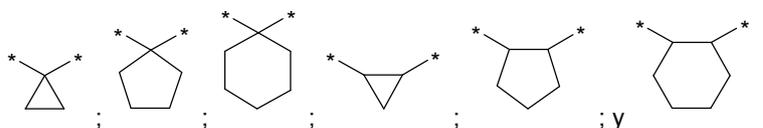


35 Por la expresión "cadena de carbonos C₁-C₆ saturada o insaturada, ramificada o sin ramificar" se entiende una cadena de átomos de carbono que está constituida por seis átomos de carbono dispuestos en una fila y que además puede comprender opcionalmente ramificaciones. Dicha cadena de carbonos puede ser saturada o insaturada al comprender dobles o triples enlaces.

40 Por la expresión "alquilo C₁-C₆" (incluyendo los que son parte de otros grupos) se entienden grupos alquilo ramificados y sin ramificar con 1 a 6 átomos de carbono, y por la expresión "alquilo C₁-C₄" se entienden grupos alquilo ramificados y sin ramificar con 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren grupos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo con 1-6 átomos de carbono incluyen: metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo o hexilo. Opcionalmente también pueden usarse las abreviaturas Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. para los grupos arriba mencionados. A menos que se indique otra cosa, las definiciones propilo, butilo, pentilo y hexilo incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos en cuestión. Por lo tanto, por ejemplo, propilo incluye *n*-propilo e *iso*-propilo, butilo incluye *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, etc.

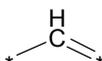
Por la expresión "alquileo C₁-C₈" (incluyendo los que son parte de otros grupos) se entienden grupos alquileo ramificados y sin ramificar con 1 a 8 átomos de carbono. Por la expresión "alquileo C₂-C₆" se entienden grupos alquileo ramificados y sin ramificar con 2 a 6 átomos de carbono. Por la expresión "alquileo C₁-C₄" se entienden grupos alquileo ramificados y sin ramificar con 1 a 4 átomos de carbono. Por la expresión "alquileo C₁-C₂" se entienden grupos alquileo ramificados y sin ramificar con 1 a 2 átomos de carbono. Por la expresión "alquileo C₀-C₄" se entienden grupos alquileo ramificados y sin ramificar con 0 a 4 átomos de carbono, y así también está incluido un enlace sencillo. Por la expresión "alquileo C₁-C₃" se entienden grupos alquileo ramificados y sin ramificar con 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos para alquileo C₁-C₈ incluyen: metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno, pentileno, 1,1-dimetilpropileno, 2,2-dimetilpropileno, 1,2-dimetilpropileno, 1,3-dimetilpropileno, hexileno, heptileno u octileno. A menos que se indique otra cosa, las definiciones de propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno y octileno también incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos pertinentes con el mismo número de carbonos. Por lo tanto, por ejemplo, propilo también incluye 1-metiletileno, y butileno incluye 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno y 1,2-dimetiletileno.

Si la cadena de carbonos va a estar sustituida con un grupo que junto con uno o dos átomos de carbono de la cadena de alquileo forma un anillo carbocíclico con 3, 5 ó 6 átomos de carbono, éste incluye los siguientes ejemplos de anillos:



Por la expresión "alqueno C₂-C₆" (incluyendo los que son parte de otros grupos) se entienden grupos alqueno ramificados y sin ramificar con 2 a 6 átomos de carbono y por la expresión "alqueno C₂-C₄" se entienden grupos alqueno ramificados y sin ramificar con 2 a 4 átomos de carbono, con la condición de que tengan al menos un doble enlace. Se prefieren los grupos alqueno con 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos para alquenos C₂-C₆ incluyen: etenilo o vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo. A menos que se indique otra cosa, las definiciones de propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos en cuestión. Así, por ejemplo, propenilo incluye 1-propenilo y 2-propenilo, butenilo incluye 1-, 2- y 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, etc.

Por el término "metenileno" se entiende un grupo con 1 átomo de carbono, con la condición de que esté unido mediante un enlace sencillo así como en el otro lado mediante un doble enlace:



Por la expresión "alqueno C₂-C₈" (incluyendo los que son parte de otros grupos) se entienden grupos alqueno ramificados y sin ramificar con 2 a 8 átomos de carbono y por la expresión "alqueno C₂-C₆" se entienden grupos alqueno ramificados y sin ramificar con 2 a 6 átomos de carbono. Por la expresión "alqueno C₁-C₂" se entienden grupos alqueno con 1 a 2 átomos de carbono, con la condición de que tengan al menos un doble enlace, mientras que por la expresión "alqueno C₁" se entiende "metenileno". Ejemplos de alquenos C₂-C₈ incluyen: etenileno, propenileno, 1-metiletenileno, butenileno, 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletenileno, 1,2-dimetiletenileno, pentenileno, 1,1-dimetilpropenileno, 2,2-dimetilpropenileno, 1,2-dimetilpropenileno, 1,3-dimetilpropenileno, hexenileno, heptenileno u octenileno. A menos que se indique otra cosa, las definiciones de propenileno, butenileno, pentenileno y hexenileno incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos pertinentes con el mismo número de carbonos. Así, por ejemplo, propenilo también incluye 1-metiletenileno y butenileno incluye 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletenileno y 1,2-dimetiletenileno.

Por la expresión "alquino C₂-C₆" (incluyendo los que son parte de otros grupos) se entienden grupos alquino ramificados y sin ramificar con 2 a 6 átomos de carbono y por la expresión "alquino C₂-C₄" se entienden grupos alquino ramificados y sin ramificar con 2 a 4 átomos de carbono, con la condición de que tengan al menos un triple enlace. Ejemplos para alquinos C₂-C₆ incluyen: etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo. A menos que se indique otra cosa, las definiciones de propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos en cuestión. Así, por ejemplo, propinilo incluye 1-propinilo y 2-propinilo, butinilo incluye 1-, 2- y 3-butinilo, 1-metil-1-propinilo, 1-metil-2-propinilo, etc.

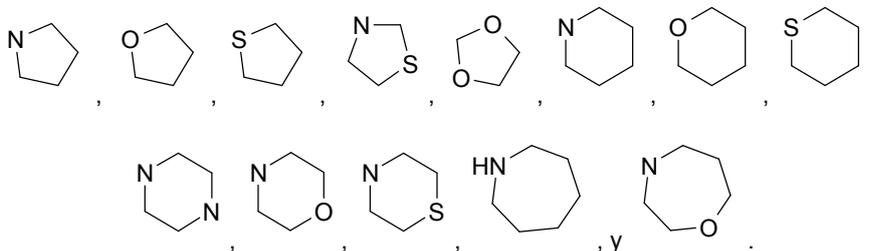
Por la expresión "alquino C₂-C₈" (incluyendo los que son parte de otros grupos) se entienden grupos alquino ramificados y sin ramificar con 2 a 8 átomos de carbono y por la expresión "alquino C₂-C₆" se entienden grupos alquino ramificados y sin ramificar con 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de alquinos C₂-C₈ incluyen: etinilo, propinilo, 1-metiletinileno, butinileno, 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno, 1,2-dimetiletinileno, pentinileno, 1,1-dimetilpropinileno, 2,2-dimetilpropinileno, 1,2-dimetilpropinileno, 1,3-dimetilpropinileno, hexinileno, heptinileno u

octinileno. A menos que se indique otra cosa, las definiciones de propinileno, butinileno, pentinileno y hexinileno, incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos pertinentes con el mismo número de carbonos. De esta forma, por ejemplo, propinilo incluye también 1-metiletinileno, y butinileno incluye 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno, 1,2-dimetiletinileno.

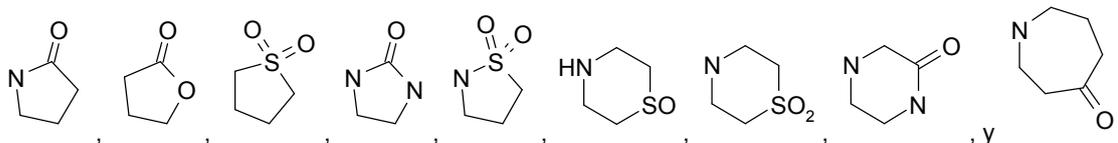
- 5 Por el término "anillo" se entienden carbociclos, que pueden ser saturados, insaturados o aromáticos, y que comprenden opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S.

Por la expresión "-heterociclilo C₃-C₈" se entienden anillos heterocíclicos, saturados o insaturados, de tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros, que pueden contener uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, mientras que el anillo puede estar unido a la molécula a través de un átomo de carbono o a través de un átomo de nitrógeno, si lo hay. Por la expresión "-heterociclilo C₅-C₈" se entienden anillos heterocíclicos, saturados o insaturados, de cinco, seis o siete miembros, que pueden contener uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, mientras que el anillo puede estar unido a la molécula a través de un átomo de carbono o a través de un átomo de nitrógeno, si lo hay. Los ejemplos incluyen:

10



A menos que se indique lo contrario, un anillo heterocíclico (o "heterociclo") puede estar dotado de un grupo ceto. Los ejemplos incluyen:

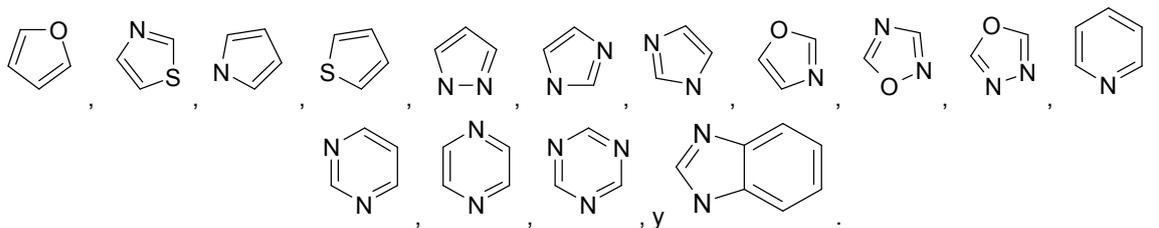


- 20 Por la expresión "cicloalquilo C₃-C₈" (incluyendo los que son parte de otros grupos) se entienden grupos alquilo cíclicos con 3 a 8 átomos de carbono. De forma análoga, por la expresión "cicloalquilo C₃-C₆" se entienden grupos alquilo cíclicos con 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilos C₃-C₈ incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. A menos que se declare lo contrario, los grupos alquilo cíclicos pueden estar sustituidos con uno o múltiples grupos seleccionados entre metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

- 25 Por el término "arilo" (incluyendo los que son parte de otros grupos) se entienden sistemas de anillos aromáticos. Por la expresión "arilo C₅-C₁₀" (incluyendo los que forman parte de otros grupos) se entienden sistemas anulares aromáticos con 5 a 10 átomos de carbono. Se prefieren grupos "arilo C₆-C₁₀" considerándose que los anillos aromáticos tienen de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: fenilo o naftilo. También se prefieren grupos "arilo C₅-C₆" considerándose que los anillos aromáticos tienen de 5 a 6 átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa, los sistemas de anillos aromáticos pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

- 30 Por la expresión "heteroarilo C₅-C₁₀" (incluyendo los que son parte de otros grupos) se entienden grupos aromáticos, heterocíclicos, de cinco o seis miembros o anillos heteroarilo bicíclicos, de 5-10 miembros, que pueden contener uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y contienen tantos dobles enlaces conjugados que se forma un sistema aromático. A continuación se proporcionan ejemplos de grupos aromáticos, heterocíclicos, de cinco, seis o nueve miembros:

35

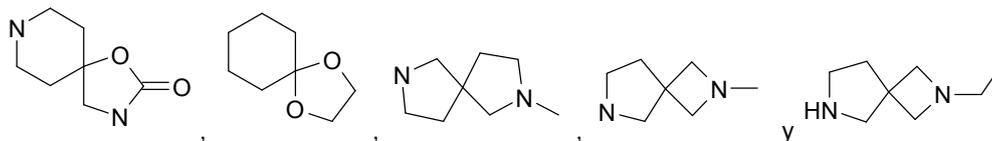


5 Se prefieren grupos "heteroarilo C₅-C₆" considerándose que los anillos aromáticos son grupos aromáticos heterocíclicos de cinco o seis miembros. A menos que se declare lo contrario, estos heteroarilos pueden estar sustituidos con uno o múltiples grupos seleccionados entre metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

Cuando se usan grupos genéricos combinados, por ejemplo -X-alquilo C₁-C₄- siendo X un grupo funcional tal como -CO-, -NH-, -C(OH)- y similares, el grupo funcional X puede estar situado en cualquiera de los extremos de la cadena de -alquilo C₁-C₄.

10 Por la expresión "espiro-cicloalquilo C₃-C₈" (espiro) se entienden anillos espirocíclicos de 3-8 miembros, mientras que el anillo está unido a la molécula a través de un átomo de carbono. Por la expresión "espiro-heterocicliilo C₃-C₈" (espiro) se entienden anillos espirocíclicos de 3-8 miembros, que pueden contener uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, considerando que el anillo puede estar unido a la molécula a través de un átomo de carbono o a través de un átomo de nitrógeno, si lo hay.

15 A menos que se mencione lo contrario, un anillo espirocíclico puede estar dotado de un grupo oxo, metilo o etilo. Los ejemplos incluyen:



"Halógeno", dentro del alcance de la presente invención, indica flúor, cloro, bromo o yodo. A menos que se indique lo contrario, el flúor, cloro y bromo se consideran los halógenos preferidos.

20 "Enlazador" dentro del alcance de la presente invención denomina un grupo bivalente o un enlace.

Los grupos y restos indicados anteriormente se pueden combinar para formar estructuras más complejas compuestas por cadenas y anillos de carbonos o similares.

25 Compuestos de fórmula general (I) pueden tener grupos ácidos, principalmente grupos carboxilo y/o grupos básicos tales como, por ejemplo, funciones amino. Por lo tanto, los compuestos de fórmula general (I) pueden estar presentes como sales internas, como sales con ácidos inorgánicos farmacéuticamente utilizables tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfónico o ácidos orgánicos (tales como, por ejemplo, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido acético) o como sales con bases farmacéuticamente utilizables tales como hidróxidos o carbonatos de metales alcalinos o de metales alcalino-térreos, cinc o hidróxidos de amonio o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, dietilamina, trietilamina y trietanolamina, entre otros.

30 Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en las sales de los mismos, en particular para uso farmacéutico, en las sales fisiológica y farmacológicamente aceptables de los mismos. Por una parte, estas sales pueden estar en forma de las sales de adición de ácidos fisiológica y farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) con ácidos orgánicos o inorgánicos. Por otra parte, si R es hidrógeno, el compuesto de fórmula (I) también se puede convertir por reacción con bases inorgánicas en sales fisiológica y farmacológicamente aceptables con cationes de metales alcalinos y alcalinotérreos como contraión. Las sales de adición de ácidos se pueden preparar, por ejemplo, usando ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. También se pueden usar mezclas de los ácidos mencionados anteriormente. Las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de los compuestos de fórmula (I) se preparan preferiblemente usando los hidróxidos e hidruros de metales alcalinos y alcalinotérreos de los mismos, de los cuales se prefieren los hidróxidos e hidruros de metales alcalinotérreos, en particular de sodio y potasio, y se prefieren particularmente el hidróxido de sodio y potasio.

Si se desea, los compuestos de fórmula general (I) se pueden convertir en las sales de los mismos, en particular, para uso farmacéutico, en sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables con un ácido orgánico o inorgánico. Los ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, ácido succínico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido tartárico o ácido cítrico. También se pueden usar mezclas de los ácidos mencionados anteriormente.

La invención se refiere a los compuestos en cuestión, opcionalmente en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de los tautómeros, así como en forma de las bases libres o las correspondientes sales de adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables, tales como, por ejemplo, sales de adición de ácidos con ácidos hidrohálidos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico o ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácido oxálico, fumárico, diglicólico o metanosulfónico.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden aparecer opcionalmente como racematos, pero también pueden obtenerse en forma de enantiómeros/diastereómeros puros.

La invención se refiere a los compuestos en cuestión, opcionalmente en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de los tautómeros, así como en forma de las bases libres o las correspondientes sales de adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables, tales como, por ejemplo, sales de adición de ácidos con ácidos hidrohálidos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico o ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácido oxálico, fumárico, diglicólico o metanosulfónico.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) de acuerdo con la invención tienen los significados indicados anteriormente en la presente memoria, considerando que, en particular, las realizaciones preferidas definidas por R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R_{9'}, R₁₀, R₁₁, R_{11'}, R₁₂, R₁₃, R_{13'}, R₁₄, R₁₅, R_{15'}, R₁₆, R₁₇, R₁₈, A, L₁, L₂, Z, Q y n, en cada caso, se seleccionan independientemente entre sí.

Aplicaciones terapéuticas

Las sustancias de ejemplo anteriores se han ensayado en la unión a CCR2 usando un ensayo de unión como se describe a continuación en esta memoria:

25 Cultivo celular:

Se cultivaron células THP-1 (células de leucemia monocítica aguda humana) en condiciones estandarizadas a 37°C y 5% de CO₂ en un incubador humidificado. Las células THP-1 se cultivaron en medio RPMI 1640 (Gibco 21875) que contenía MEM-NEAA al 1% (Gibco 11140), L-glutamina 2 mM, bicarbonato de sodio 1,5 g/l, glucosa 4,5 g/l, HEPES 10 mM y piruvato de sodio 1,0 mM, al 90%; suero de ternero fetal al 10% (FCS Gibco 10500-064).

Se prepararon membranas a partir de células THP-1, Las células THP-1 se centrifugaron a 300 x g a 4°C durante 10 min. El sedimento celular se volvió a suspender en solución salina tamponada con fosfato (PBS, incluyendo Pefabloc 10 µM y una mezcla "completa" de inhibidor de proteasa, Boehringer Mannheim (1 comprimido/50 ml) , a una concentración de 80 células/ml. La preparación de membrana se llevó a cabo por alteración de las células por descomposición con nitrógeno (a 50 bar, durante 1 h) en una "bomba de nitrógeno" (Parr Instrument). Los restos celulares se separaron por centrifugación (800 x g a 4°C, 1 min). Los sobrenadantes se centrifugaron a 80000 x g, 4°C durante 30 min para sedimentar las membranas celulares. Normalmente se obtenían 50 mg de proteína (ensayo Bradford) a partir de 1x10⁹ células. Las membranas se volvieron a suspender en HEPES 25 mM, MgCl₂ 25 mM, CaCl₂ 1 mM, glicerina al 10% para el almacenamiento en alícuotas a -80°C en HEPES 25 mM, MgCl₂ 25 mM, CaCl₂ 1 mM, glicerina al 10% y se almacenaron a -80°C.

40 Ensayo de unión al receptor de membrana:

Perkin Elmer NEX 332 Jod 125 MCP-1, Solución madre: 2200 Ci/mmol disuelto en 2000 µl de tampón de ensayo, almacenado a -20°C. La membrana de THP-1 se ajustó con HEPES 25 mM, pH 7,2; MgCl₂ 5 mM; CaCl₂ 0,5 mM; tampón de ensayo BSA al 0,2% a una concentración de 2,5 µg/15 µl. Las perlas Amersham Biosciences PVT-WGA (RPNQ0001) se ajustaron con tampón de ensayo a una concentración de 0,24 mg/30 µl. Para preparar la suspensión de membranas-perlas, las membranas y las perlas se incubaron durante 30 min a TA con rotación (60 rpm) con una relación de 1:2. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO al 100% a una concentración de 10 mM y se diluyen más con DMSO al 100% a 1 mM. Todas las diluciones adicionales de los compuestos se obtuvieron con tampón de ensayo, DMSO final al 1%. Se incubaron los compuestos, suspensión de membranas-perlas y [¹²⁵I]MCP-1 (aprox. 25000 cpm/10 µl). La radiactividad unida se determinó por recuento de centelleo después de 8 h. La determinación de la afinidad de los compuestos de ensayo (constante de disociación hKi) se calcula mediante el ajuste iterativo de los datos experimentales usando el programa "easy sys", que se basa en la ley de acción de masas (Schittkowski K. (1994), Numerische Mathematik, Vol. 68, 129-142).

Se ha descubierto que todos los ejemplos a los que se ha hecho referencia anteriormente tienen una actividad en este ensayo de 10 µM o menos.

| Ejemplo | hKi | CCR2% ctrl a 10 μ M |
|---------|------|----------------------------|
| 1 | 32 | 1 |
| 2 | 222 | 13 |
| 3 | 204 | 14 |
| 4 | 1593 | 43 |
| 5 | 616 | 26 |
| 6 | 1928 | 41 |
| 7 | 306 | 16 |
| 8 | 1023 | 36 |
| 9 | 974 | 32 |
| 10 | 650 | 27 |
| 11 | 1710 | 38 |
| 12 | 664 | 29 |
| 13 | 1332 | 42 |
| 14 | 387 | 22 |
| 29 | 2097 | 40 |
| 30 | 446 | 18 |
| 31 | 790 | 28 |
| 32 | 37 | 2 |
| 33 | 22 | 0 |
| 34 | 62 | 4 |
| 35 | 24 | 5 |
| 36 | 10 | 1 |
| 37 | 11 | 4 |
| 38 | 69 | 13 |
| 39 | 36 | 2 |
| 40 | 174 | 9 |
| 41 | 11 | 6 |
| 42 | 433 | 16 |
| 43 | 566 | 17 |
| 44 | 1639 | 27 |
| 45 | 501 | 17 |

| Ejemplo | hKi | CCR2% ctrl a 10 μ M |
|---------|------|----------------------------|
| 15 | 200 | 14 |
| 16 | 1904 | 40 |
| 17 | 302 | 18 |
| 18 | 3505 | 52 |
| 19 | 269 | 40 |
| 20 | 303 | 24 |
| 21 | 2660 | 51 |
| 22 | 466 | 24 |
| 23 | 169 | 7 |
| 24 | 4029 | 58 |
| 25 | 2406 | 47 |
| 26 | 914 | 30 |
| 27 | 620 | 25 |
| 28 | 4176 | 58 |
| 59 | 55 | 5 |
| 60 | 44 | 5 |
| 61 | 46 | 2 |
| 62 | 38 | 3 |
| 63 | 54 | 7 |
| 64 | 65 | 8 |
| 65 | 176 | 8 |
| 6 | 138 | 8 |
| 67 | 1423 | 27 |
| 68 | 98 | 7 |
| 69 | 63 | 7 |
| 70 | 80 | 6 |
| 71 | 117 | 12 |
| 72 | 81 | 7 |
| 73 | 38 | 2 |
| 74 | 71 | 2 |
| 75 | 67 | 7 |

ES 2 551 557 T3

| | | |
|-----|------|----|
| 46 | 225 | 12 |
| 47 | 222 | 14 |
| 48 | 1778 | 26 |
| 49 | 97 | 7 |
| 50 | 928 | 22 |
| 51 | 290 | 13 |
| 52 | 175 | 12 |
| 53 | 18 | 4 |
| 54 | 356 | 13 |
| 55 | 200 | 17 |
| 56 | 127 | 8 |
| 57 | 93 | 10 |
| 58 | 336 | 12 |
| 89 | 770 | 29 |
| 90 | 127 | 10 |
| 91 | 236 | 23 |
| 92 | 175 | 14 |
| 93 | 123 | 6 |
| 94 | 211 | 8 |
| 95 | 170 | 2 |
| 96 | 939 | 21 |
| 97 | 665 | 17 |
| 98 | 214 | 2 |
| 99 | 1826 | 32 |
| 100 | 395 | 18 |
| 101 | 986 | 35 |
| 102 | 224 | 15 |
| 103 | 1605 | 30 |
| 104 | 617 | 31 |
| 105 | 687 | 31 |
| 106 | 405 | 13 |
| 107 | 232 | 12 |
| 108 | 627 | 20 |
| 109 | 213 | 11 |

| | | |
|-----|------|----|
| 76 | 132 | 12 |
| 77 | 650 | 27 |
| 78 | 740 | 28 |
| 79 | 89 | 10 |
| 80 | 53 | 7 |
| 81 | 52 | 8 |
| 82 | 43 | 4 |
| 83 | 43 | 3 |
| 84 | 69 | 4 |
| 85 | 55 | 13 |
| 86 | 39 | 3 |
| 87 | 78 | 9 |
| 88 | 58 | 6 |
| 119 | 1033 | 37 |
| 120 | 499 | 30 |
| 121 | 147 | 15 |
| 122 | 415 | 23 |
| 123 | 542 | 26 |
| 124 | 361 | 20 |
| 125 | 446 | 25 |
| 126 | 399 | 23 |
| 127 | 665 | 35 |
| 128 | 445 | 26 |
| 129 | 336 | 21 |
| 130 | 4266 | 50 |
| 131 | 55 | 6 |
| 132 | 672 | 31 |
| 133 | 205 | 15 |
| 134 | 399 | 23 |
| 135 | 888 | 19 |
| 136 | 773 | 14 |
| 137 | 634 | 14 |
| 138 | 145 | 6 |
| 139 | 443 | 9 |

ES 2 551 557 T3

| | | |
|-----|------|----|
| 110 | 527 | 28 |
| 111 | 464 | 27 |
| 112 | 378 | 21 |
| 113 | 3306 | 46 |
| 114 | 62 | 8 |
| 115 | 847 | 33 |
| 116 | 198 | 16 |
| 117 | 285 | 19 |
| 118 | 2162 | 41 |
| 149 | 41 | 10 |
| 150 | 12 | 3 |
| 151 | 14 | 7 |
| 152 | 44 | 7 |
| 153 | 27 | 1 |
| 154 | 123 | 15 |
| 155 | 76 | 8 |
| 156 | 18 | 8 |
| 157 | 1147 | 23 |
| 158 | 6 | 0 |
| 159 | 25 | 4 |
| 160 | 43 | 3 |
| 161 | 1996 | 30 |
| 162 | 3798 | 43 |
| 163 | 1560 | 32 |
| 164 | 353 | 15 |
| 165 | 222 | 15 |
| 166 | 227 | 16 |
| 167 | 246 | 16 |
| 168 | 51 | 9 |
| 169 | 2287 | 54 |
| 170 | 705 | 31 |
| 171 | 356 | 16 |
| 172 | 736 | 28 |
| 173 | 89 | 6 |

| | | |
|-----|------|----|
| 140 | 692 | 16 |
| 141 | 422 | 7 |
| 142 | 529 | 8 |
| 143 | 422 | 8 |
| 144 | 91 | 7 |
| 145 | 181 | 17 |
| 146 | 3 | 7 |
| 147 | 40 | 8 |
| 148 | 119 | 4 |
| 179 | 1637 | 42 |
| 189 | 4812 | 60 |
| 181 | 3607 | 58 |
| 182 | 2991 | 53 |
| 183 | 426 | 45 |
| 184 | 908 | 30 |
| 185 | 4209 | 53 |
| 186 | 78 | 8 |
| 187 | 256 | 15 |
| 188 | 3934 | 53 |
| 189 | 170 | 13 |
| 190 | 783 | 27 |
| 191 | 519 | 20 |
| 192 | 1446 | 37 |
| 193 | 1536 | 35 |
| 194 | 491 | 25 |
| 195 | 141 | 14 |
| 196 | 666 | 19 |
| 197 | 33 | 4 |
| 198 | 58 | 1 |
| 199 | 534 | 9 |
| 200 | 108 | 5 |
| 201 | 101 | 6 |
| 202 | 292 | 7 |
| 203 | 641 | 11 |

ES 2 551 557 T3

| | | |
|-----|------|----|
| 174 | 2718 | 53 |
| 175 | 434 | 14 |
| 176 | 648 | 31 |
| 177 | 1252 | 43 |
| 178 | 27 | 0 |

| | | |
|-----|------|----|
| 204 | 123 | 6 |
| 205 | 135 | 11 |
| 206 | 44 | 3 |
| 207 | 1180 | 35 |
| 208 | 99 | 7 |

ES 2 551 557 T3

| Ejemplo | hKi | CCR2% ctrl a 10 µM |
|---------|------|-----------------------|
| 209 | 177 | 7 |
| 210 | 83 | 0 |
| 211 | 140 | 5 |
| 212 | 731 | 24 |
| 213 | 430 | 14 |
| 214 | 711 | 20 |
| 215 | 2146 | 42 |
| 216 | 4283 | 59 |
| 217 | 4326 | 54 |
| 218 | 281 | 8 |
| 219 | 476 | 22 |
| 220 | 979 | 27 |
| 221 | 172 | 12 |
| 222 | 1306 | 31 |
| 223 | 244 | 14 |
| 224 | 1230 | 35 |
| 225 | 21 | 0 |
| 226 | 1170 | 36 |
| 227 | 333 | 22 |
| 228 | 331 | 16 |
| 229 | 1133 | 39 |
| 230 | 1845 | 45 |
| 231 | 215 | 15 |
| 232 | 924 | 34 |
| 233 | 194 | 8 |
| 234 | 401 | 19 |
| 235 | 460 | 26 |
| 236 | 175 | 14 |
| 237 | 133 | 9 |
| 238 | 239 | 14 |
| 228a | 1564 | 9 |

| Ejemplo | hKi | CCR2% ctrl a 10 µM |
|---------|------|-----------------------|
| 239 | 2319 | 33 |
| 240 | 104 | 7 |
| 241 | 522 | 21 |
| 242 | 516 | 21 |
| 243 | 1615 | 40 |
| 244 | 366 | 24 |
| 245 | 555 | 15 |
| 246 | 306 | 2 |
| 247 | 149 | 6 |
| 248 | 576 | 17 |
| 249 | 3249 | 36 |
| 250 | 1263 | 32 |
| 251 | 439 | 75 |
| 252 | 38 | 6 |
| 253 | 350 | 17 |
| 254 | 101 | 11 |
| 255 | 33 | 5 |
| 256 | 438 | 25 |
| 257 | 186 | 14 |
| 258 | 64 | 4 |
| 259 | 277 | 16 |
| 260 | 493 | 20 |
| 261 | 120 | 8 |
| 262 | 224 | 13 |
| 263 | 1968 | 27 |
| 264 | 41 | 3 |
| 265 | 462 | 23 |
| 266 | 149 | |
| 267 | 487 | 20 |
| 268 | 119 | 5 |
| 228e | 3720 | 40 |

ES 2 551 557 T3

| | | | | | |
|------|----|---|-------|-----|---|
| 228b | 2 | 4 | 228f | 15 | 1 |
| 228c | 29 | 0 | 228 g | 169 | 6 |
| 228d | 91 | 1 | 228 h | 5 | 0 |

ES 2 551 557 T3

| Ejemplo | hKi | CCR2% ctrl a 10 µM |
|----------------|------------|-------------------------------|
| 269 | 2340 | 36 |
| 270 | 179 | 9 |
| 271 | 1608 | 15 |
| 272 | 155 | 8 |
| 273 | 1435 | 27 |
| 274 | 4421 | 48 |
| 275 | 593 | 19 |
| 276 | 1842 | 23 |
| 277 | 1376 | 34 |
| 278 | 1078 | 32 |
| 279 | 192 | 9 |
| 280 | 1435 | 32 |
| 281 | 1012 | 24 |
| 282 | 1527 | 39 |
| 283 | 4421 | 48 |
| 284 | 1514 | 42 |
| 275a | 29 | 0 |
| 275b | 26 | 3 |

| Ejemplo | hKi | CCR2% ctrl a 10 µM |
|----------------|------------|-------------------------------|
| 285 | 1306 | 35 |
| 286 | 965 | 19 |
| 287 | 2547 | 33 |
| 288 | 738 | 13 |
| 289 | 1667 | 34 |
| 290 | 1601 | 28 |
| 291 | 3123 | 32 |
| 292 | 136 | 15 |
| 293 | 717 | 27 |
| 294 | 230 | 16 |
| 295 | 140 | 0 |
| 296 | 69 | 3 |
| 297 | 164 | 10 |
| 298 | 599 | 17 |
| 299 | 70 | 6 |
| 300 | 136 | 8 |
| 275c | 2932 | 38 |
| 275d | 318 | 10 |

ES 2 551 557 T3

| Ejemplo | hKi |
|---------|------|
| 228 go | 54 |
| 228 gp | 1354 |
| 228 ga | 23 |
| 228 gb | 3828 |
| 228 gc | 561 |
| 228 gd | 1094 |
| 228 ge | 37 |
| 228 gf | 145 |
| 228 gg | 1026 |
| 228 gh | 4066 |
| 228 gi | 1101 |
| 228 gj | 55 |
| 228 gk | 44 |
| 228 gl | 537 |
| 228 gm | 28 |
| 228 gn | 333 |
| 275da | 4 |
| 275db | 33 |
| 275dc | 11 |
| 275dd | 40 |
| 275de | 16 |
| 275df | 15 |
| 275dg | 12 |
| 275dh | 3 |
| 275di | 1 |
| 275dj | 4 |
| 159a | 10 |
| 159b | 7 |
| 159c | 13 |
| 159d | 15 |

| Ejemplo | hKi |
|---------|------|
| 159e | 28 |
| 159f | 14 |
| 159 g | 15 |
| 159h | 39 |
| 159i | 24 |
| 159k | 22 |
| 159l | 22 |
| 159m | 9 |
| 159n | 233 |
| 159o | 12 |
| 159p | 7 |
| 159q | 10 |
| 159r | 2578 |
| 159s | 1314 |
| 159t | 1202 |
| 159u | 29 |
| 159w | 9 |
| 159y | 169 |
| 159x | 147 |
| 159z | 11 |
| 159aa | 18 |
| 159ba | 11 |
| 159ca | 3 |
| 159da | 5 |
| 159ea | 7 |
| 159fa | 35 |
| 159 ga | 28 |
| 159ha | 27 |
| 159ia | 17 |
| 159ja | 18 |

| Ejemplo | hKi |
|---------|-----|
| 159ka | 19 |
| 159la | 19 |
| 159ma | 20 |
| 159na | 21 |
| 159oa | 29 |
| 159pa | 32 |
| 159qa | 19 |
| 159ra | 22 |
| 159sa | 22 |
| 159ta | 27 |
| 159ua | 23 |
| 159wa | 33 |
| 159ya | 18 |
| 159xa | 21 |
| 159za | 6 |
| 159ab | 27 |
| 159bb | 48 |
| 159cb | 39 |
| 159db | 16 |
| 159eb | 72 |
| 159fb | 199 |
| 159 gb | 39 |
| 159hb | 20 |
| 159ib | 15 |
| 159jb | 39 |
| 159kb | 24 |
| 159lb | 12 |
| 159mb | 14 |
| 159nb | 88 |
| 159ob | 118 |

| Ejemplo | hKi |
|---------|------|
| 159pb | 10 |
| 159qb | 69 |
| 159rb | 54 |
| 159sb | 21 |
| 159tb | 13 |
| 159ub | 18 |
| 159wb | 16 |
| 159yb | 15 |
| 159xb | 6 |
| 159zb | 15 |
| 159ac | 5936 |
| 159bc | 3492 |
| 159cc | 10 |
| 159dc | 38 |
| 159ec | 961 |
| 159fc | 13 |
| 159 gc | 26 |
| 228 ha | 32 |
| 301 | 22 |
| 302 | 32 |
| 275dk | 17 |
| 275dl | 372 |

Basándose en la capacidad de las sustancias descritas por la fórmula (I) a unirse eficazmente a CCR2, se puede prever una variedad de aplicaciones terapéuticas. La presente invención proporciona un método para modular o tratar al menos una enfermedad relacionada con MCP-1, en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, conocida en la técnica o descrita en esta memoria, usando al menos un antagonista de CCR2 de la presente invención. La

5

presente invención también proporciona un método para modular o tratar al menos una enfermedad relacionada con MCP-1, en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, que incluye, pero no se limita, al menos una de enfermedad maligna, enfermedad metabólica, una enfermedad relacionada con el sistema inmune o inflamatoria, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad infecciosa o una enfermedad neurológica. Dichas afecciones se seleccionan, pero no se limitan, de enfermedades y afecciones mediadas por la adhesión celular y/o la angiogénesis. Dichas enfermedades o afecciones incluyen un trastorno o enfermedad inmune, un trastorno o enfermedad cardiovascular, un trastorno o enfermedad infecciosa, maligna y/o neurológica, u otras afecciones relacionadas con MCP-1 conocidas o especificadas. En particular, los antagonistas de CCR2 son útiles para el tratamiento de enfermedades que implican inflamación, tal como EPOC, angiogénesis tales como una enfermedad de los ojos y enfermedad neoplásica, remodelación tisular tal como reestenosis y proliferación de determinados tipos de células, en particular carcinomas de células epiteliales y escamosas. Las indicaciones particulares incluyen el uso en el tratamiento de la aterosclerosis, reestenosis, metástasis de cáncer, artritis reumatoide, retinopatía diabética y degeneración macular. Los antagonistas también pueden ser útiles en el tratamiento de diferentes enfermedades fibróticas tales como la fibrosis pulmonar idiopática, nefropatía diabética, hepatitis y cirrosis. Por lo tanto, la presente invención proporciona un método para modular o tratar al menos una enfermedad relacionada con CCR2, en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, conocida en la técnica o descrita en esta memoria, usando al menos un antagonista de CCR2 de la presente invención. A continuación se discuten indicaciones particulares:

Enfermedades pulmonares

La presente invención también proporciona un método para modular o tratar al menos una enfermedad maligna en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, incluyendo, pero sin limitar, al menos una de: neumonía; absceso pulmonar; enfermedades pulmonares profesionales causadas por agentes en forma de polvos, gases o neblinas; asma, bronquiolitis fibrosa obliterante, insuficiencia respiratoria, enfermedades de hipersensibilidad de los pulmones incluyendo neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgica extrínseca), aspergilosis broncopulmonar alérgica, y reacciones a fármacos; síndrome disneico del adulto (SDA), síndrome de Goodpasture, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas tales como fibrosis pulmonar idiopática y sarcoidosis, neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial aguda, enfermedad pulmonar intersticial asociada con bronquiolitis respiratoria, bronquiolitis idiopática obliterante con neumonía organizada, neumonitis intersticial linfocítica, granulomatosis de células de Langerhans, hem siderosis pulmonar idiopática; bronquitis aguda, proteinosis alveolar pulmonar, bronquiectasia, trastornos pleurales, atelectasia, fibrosis quística, y tumores de los pulmones y embolia pulmonar.

Enfermedades malignas

La presente invención también proporciona un método para modular o tratar al menos una enfermedad maligna en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, incluyendo, pero sin limitar, al menos una de: leucemia, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda (ALL), ALL de células B, células T o FAB, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mielocítica crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL), tricoleucemia, síndrome mielodisplásico (MDS), un linfoma, enfermedad de Hodgkin, un linfoma maligno, linfoma no hodgkin, linfoma de Burkitt, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, carcinoma colorrectal, carcinoma pancreático, carcinoma de células renales, cáncer de mama, carcinoma nasofaríngeo, histiocitosis maligna, síndrome paraneoplásico/hipercalcemia de tumor maligno, tumores sólidos, adenocarcinomas, carcinomas de células escamosas, sarcomas, melanoma maligno, particularmente melanoma metastásico, hemangioma, enfermedad metastásica, resorción ósea relacionada con cáncer, dolor óseo relacionado con cáncer, y similares.

Enfermedades relacionadas con el sistema inmune

La presente invención también proporciona un método para modular o tratar al menos una enfermedad relacionada con el sistema inmune, en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, incluyendo, pero sin limitar, al menos una de artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide juvenil de comienzo sistémico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, úlcera gástrica, artropatías seronegativas, osteoartritis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, iridociclitis, uveítis, neuritis óptica, fibrosis pulmonar idiopática, vasculitis sistémica/granulomatosis de Wegener, sarcoidosis, orquitis, procedimientos de reversión de la vasectomía, enfermedades alérgicas atópicas, asma, rinitis alérgica, eczema, dermatitis alérgica de contacto, conjuntivitis alérgica, neumonitis por hipersensibilidad, trasplantes, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad de injerto contra huésped, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, síndrome séptico, septicemia por gram positiva, septicemia por gram negativa, septicemia con cultivo negativo, septicemia fúngica, fiebre neutropénica, septicemia urinaria, meningococcemia, hemorragia por traumatismo, quemaduras, exposición a radiación ionizante, pancreatitis aguda, síndrome disneico agudo en el adulto, artritis reumatoide, hepatitis inducida por alcohol, patologías inflamatorias crónicas, sarcoidosis, patología de Crohn, anemia de células falciformes, diabetes, nefrosis, enfermedades atópicas, reacciones por hipersensibilidad, rinitis alérgica, fiebre del heno, rinitis perenne, conjuntivitis, endometriosis, asma, urticaria, anafilaxis sistémica, dermatitis, anemia pernicioso, enfermedades hemolíticas, trombocitopenia, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, rechazo de trasplante de riñón, rechazo de trasplante de corazón, rechazo de trasplante de hígado, rechazo de trasplante de páncreas,

rechazo de trasplante de pulmón, rechazo de trasplante de médula ósea (TMO), rechazo de aloinjerto de piel, rechazo de trasplante de cartílago, rechazo de injerto de hueso, rechazo de trasplante de intestino delgado, rechazo de implante de timo fetal, rechazo de trasplante de paratiroides, rechazo de xenoinjerto de cualquier órgano o tejido, rechazo de aloinjerto, reacciones por hipersensibilidad antirreceptor, enfermedad de Graves, enfermedad de Raynaud, diabetes resistente a insulina de tipo B, asma, miastenia grave, citotoxicidad mediada por anticuerpo, reacciones de hipersensibilidad de tipo IV, lupus eritematoso sistémico, síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal, y síndrome de cambios en la piel), polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal, síndrome de cambios en la piel, síndrome antifosfolípido, pénfigo, esclerodermia, enfermedad del tejido conjuntivo mixto, enfermedad de Addison idiopática, diabetes mellitus, hepatitis activa crónica, cirrosis biliar primaria, vitíligo, vasculitis, síndrome de cardiomiopatía post-IM, hipersensibilidad de tipo IV, dermatitis de contacto, neumonitis por hipersensibilidad, rechazo de aloinjerto, granulomas debidos a organismos intracelulares, sensibilidad a fármacos, enfermedad de Wilson metabólica/idiopática, hemocromatosis, deficiencia de alfa-1-antitripsina, retinopatía diabética, tiroiditis de hashimoto, osteoporosis, evaluación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, cirrosis biliar primaria, tiroiditis, encefalomielitis, caquexia, fibrosis quística, enfermedad pulmonar crónica neonatal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), linfocitosis hemofagocítica familiar, afecciones dermatológicas, psoriasis, alopecia, síndrome nefrótico, nefritis, nefritis glomerular, insuficiencia renal aguda, hemodiálisis, uremia, toxicidad, preeclampsia, terapia con OKT3, terapia con anti-CD3, terapia con citoquinas, quimioterapia, terapia con radiación (p. ej., incluyendo, pero sin limitar, astenia, anemia, caquexia, y similares), intoxicación crónica por salicilato, y similares.

20 Enfermedades cardiovasculares

La presente invención también proporciona un método para modular o tratar al menos una enfermedad cardiovascular en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, incluyendo, pero no limitado a, al menos una de síndrome de aturdimiento miocárdico, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular isquémico, hemorragia, arteriosclerosis, aterosclerosis, reestenosis, enfermedad arterioesclerótica diabética, hipertensión, hipertensión arterial, hipertensión renovascular, síncope, choque, sífilis del sistema cardiovascular, insuficiencia cardiaca, cor pulmonale, hipertensión pulmonar primaria, arritmias cardiacas, latidos ectópicos auriculares, aleteo auricular, fibrilación auricular (sostenida o paroxística), síndrome postperfusión, respuesta inflamatoria durante derivación cardiopulmonar, taquicardia auricular caótica o multifocal, taquicardia regular con QRS estrecho, arritmias específicas, fibrilación ventricular, arritmias del haz de His, bloqueo atrioventricular, bloqueo de la ramificación del haz, trastornos isquémicos miocárdicos, enfermedad arterial coronaria, angina de pecho, infarto de miocardio, cardiomiopatía, cardiomiopatía congestiva dilatada, cardiomiopatía restrictiva, enfermedad de válvulas del corazón, endocarditis, enfermedad pericárdica, tumores cardiacos, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, inflamación de la aorta, oclusión de la aorta abdominal y sus ramificaciones, trastornos vasculares periféricos, trastornos arteriales oclusivos, enfermedad aterosclerótica periférica, tromboangitis obliterante, enfermedades arteriales periféricas funcionales, fenómeno y enfermedad de Raynaud, acrocianosis, eritromelalgia, enfermedades venosas, trombosis venosas, venas varicosas, fístula arteriovenosa, linfedema, lipedema, angina inestable, lesión por reperfusión, síndrome postbomba, lesión por isquemia-reperfusión, y similares. Dicho método puede comprender opcionalmente administrar una cantidad eficaz de una composición o composición farmacéutica que comprende al menos un antagonista de CCR2, a una célula, tejido, órgano, animal o paciente que necesite dicha modulación, tratamiento o terapia.

Enfermedades neurológicas

La presente invención también proporciona un método para modular o tratar al menos una enfermedad neurológica en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, incluyendo, pero sin limitar, al menos una de: dolor neuropático tal como dolor de la parte inferior de la espalda, dolor de caderas, dolor de piernas, neuralgia no herpética, neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, dolor inducido por lesiones nerviosas, dolor neuropático relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), traumatismo craneal, lesiones nerviosas provocadas por toxinas y quimioterapia, dolor de miembro fantasma, esclerosis múltiple, avulsiones de la raíz del nervio, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa, síndrome de dolor talámico, dolor post-ictus, lesión del sistema nervioso central, dolor post-quirúrgico, síndrome del túnel carpiano, neuralgia trigeminal, síndrome post-mastectomía, síndrome post-toracotomía, dolor de muñón, dolor de movimientos repetitivos, hiperalgesia y alodinia asociadas a dolor neuropático, alcoholismo y otros dolores inducidos por fármacos; enfermedades neurodegenerativas, esclerosis múltiple, cefalea migrañosa, complejo de demencia relacionado con el SIDA, enfermedades desmielinizantes, tales como esclerosis múltiple y mielitis transversal aguda; trastornos extrapiramidales y cerebelosos tales como lesiones del sistema corticoespinal; trastornos de los ganglios basales o cerebelosos; trastornos de movimiento hiperkinético tales como Corea de Huntington y corea senil; trastornos del movimiento inducidos por fármacos, tales como los inducidos por los fármacos que bloquean los receptores de dopamina del SNC; trastornos del movimiento hipocinéticos, tal como enfermedad de Parkinson; parálisis supranuclear progresiva; lesiones estructurales del cerebelo; degeneraciones espinocerebelosas, tales como ataxia espinal, ataxia de Friedreich, degeneraciones corticales cerebelosas, degeneraciones de sistemas múltiples (Mencel, Dejerine-Thomas, Shi-Drager, y Machado-Joseph); trastornos sistémicos (enfermedad de Refsum,

abetalipoproteinemia, ataxia, telangiectasia, y trastorno multisistémico mitocondrial); trastornos desmielinizantes del núcleo, tales como esclerosis múltiple, mielitis transversal aguda; y trastornos de la unidad motora tales como atrofia muscular neurogénica (degeneración de células del asta anterior, tales como esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal infantil y atrofia muscular espinal juvenil); enfermedad de Alzheimer; síndrome de Down en la mediana edad; enfermedad con cuerpos de Lewy difusos; demencia senil del tipo de cuerpos de Lewy; síndrome de Wernicke-Korsakoff; alcoholismo crónico; enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de Hallerorden-Spatz; y demencia pugilística, y similares.

Afecciones fibróticas

Además de las afecciones y enfermedades descritas antes, la presente invención también proporciona un método para modular o tratar afecciones fibróticas de diferentes etiologías tales como fibrosis hepática (incluyendo pero sin limitar a cirrosis inducida por alcohol, cirrosis inducida por virus, hepatitis inducida autoinmune); fibrosis pulmonar (incluyendo, pero no limitado a esclerodermia, fibrosis pulmonar idiopática); fibrosis renal (incluyendo pero no limitado a esclerodermia, nefritis diabética, nefritis glomerular, nefritis lúpica); fibrosis dérmica (incluyendo pero no limitado a esclerodermia, cicatrices hipertróficas y queloides, quemaduras); mielofibrosis; neurofibromatosis; fibroma; fibrosis intestinal; y adhesiones fibróticas que resultan de procedimientos quirúrgicos.

La presente invención también proporciona un método para modular o tratar al menos una herida, traumatismo o lesión de tejido o afección crónica resultante de o relacionada con ellos, en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, incluyendo, pero sin limitación, al menos uno de: lesión corporal o un traumatismo asociado con cirugía, incluyendo cirugía torácica, abdominal, craneal u oral; o en el que la herida se selecciona entre el grupo que consiste en heridas asépticas, heridas de contusiones, heridas de incisiones, heridas laceradas, heridas no penetrantes, heridas abiertas, heridas penetrantes, heridas perforantes, heridas de punción, heridas sépticas, infartos y heridas subcutáneas; o en el que la herida se selecciona entre el grupo que consiste en úlceras isquémicas, úlceras por presión, fístulas, picaduras graves, quemaduras térmicas y heridas en el sitio donante; o en el que la herida es una herida aftosa, una herida traumática o una herida asociada con herpes. Las heridas del sitio donante son heridas que se producen, por ejemplo, en relación con la retirada de tejido duro de una parte del cuerpo a otra parte del cuerpo, por ejemplo, en relación con trasplantes. Las heridas que resultan de dichas operaciones son muy dolorosas y por lo tanto la mejora de la curación es muy valiosa. La fibrosis de heridas también se puede tratar con terapia de antagonista de CCR2, ya que las primeras células que invaden la zona de la herida son neutrófilos seguidos de monocitos que se activan por macrófagos. Se cree que los macrófagos son esenciales para la curación eficaz de la herida, en cuanto que son responsables de la fagocitosis de organismos patógenos y depuradores de restos tisulares. Además, liberan numerosos factores implicados en los posteriores sucesos del proceso de curación. Los macrófagos atraen fibroblastos que empiezan la producción de colágeno. Casi todos los procesos de reparación de tejido incluyen la formación temprana de tejido conjuntivo, una estimulación de éste y los procesos posteriores mejoran la curación del tejido, sin embargo, la sobreproducción de tejido conjuntivo y colágeno pueden conducir a un tejido fibrótico caracterizado como inelástico e hipóxico. El antagonista de CCR2 de la invención se puede usar en métodos para modular, tratar o prevenir dichas secuelas de la curación de heridas.

Otros usos terapéuticos de los antagonistas de CCR2

La presente invención también proporciona un método para modular o tratar al menos una enfermedad infecciosa en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, incluyendo, pero sin limitar, al menos una de: infección bacteriana aguda o crónica, procesos parasitarios o infecciosos agudos y crónicos, incluyendo infecciones bacterianas, virales y fúngicas, infección por VIH, neuropatía por VIH, meningitis, hepatitis (A, B o C, o similar), artritis séptica, peritonitis, neumonía, epiglotitis, E. coli 0157:h7, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica, malaria, fiebre hemorrágica de dengue, leishmaniasis, lepra, síndrome de choque tóxico, miositis estreptocócica, gangrena gaseosa, tuberculosis por Mycobacterium, Mycobacterium avium intracellulare, neumonía por Pneumocystis carinii, enfermedad inflamatoria pélvica, orquitis epididimitis, legionela, enfermedad de Lyme, influenza A, virus de epstein-barr, síndrome hemofagocítico asociado a virus, encefalitis viral, meningitis aséptica y similares.

Cualquier método de la presente invención puede comprender administrar una cantidad eficaz de una composición o composición farmacéutica que comprende al menos un antagonista de CCR2, a una célula, tejido, órgano, animal o paciente que necesite dicha modulación, tratamiento o terapia.

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, estos compuestos también son útiles para tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares.

Combinaciones

Los compuestos de fórmula I se pueden utilizar por sí mismos o combinados con otras sustancias activas de fórmula I de acuerdo con la invención. Si se desea, los compuestos de fórmula I también se pueden usar combinados con otras sustancias farmacológicamente activas. Para este propósito se prefiere el uso de sustancias activas

seleccionadas, por ejemplo, entre betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, otros inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, inhibidores de MRP4, agonistas de dopamina, antihistamínicos H1, antagonistas de PAF e inhibidores de quinasa PI3 o combinaciones dobles o triples de los mismos, tales como por ejemplo, combinaciones de compuestos de fórmula I con uno o dos compuestos seleccionados entre

- 5 - betamiméticos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR y antagonistas de LTD4,
- anticolinérgicos, betamiméticos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR y antagonistas de LTD4,
- inhibidores de PDE4, corticosteroides, inhibidores de EGFR y antagonistas de LTD4,
- inhibidores de EGFR, inhibidores de PDE4 y antagonistas de LTD4,
- 10 - inhibidores de EGFR y antagonistas de LTD4
- inhibidores de CCR3, inhibidores de iNOS (inhibidores de la óxido nítrico sintasa inducible), (6R)-L-eritro-5,6,7,8-tetrahidrobiopterina (en lo sucesivo denominada "BH4") y derivados de la misma como se menciona en el documento WO 2006/120176, e inhibidores de SYK (inhibidores de la tirosina quinasa del bazo)
- anticolinérgicos, betamiméticos, corticosteroides, inhibidores de PDE4 e inhibidores de MRP4.
- 15 La invención también abarca combinaciones de tres sustancias activas, cada una seleccionada entre una de las categorías de compuestos mencionadas anteriormente.

Los betamiméticos usados son preferiblemente compuestos seleccionados entre albuterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, arformoterol, zinterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmeterol, salmefamol, soterenol, sulfonterol, tiaramida, terbutalina, tolubuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxiometil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencil-sulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-{{[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil}etil]-amino}etil)-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-{3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il}-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc-butilamino]etanol, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-acetato etil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico, 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1-(4-etoxi-carbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino)etanol, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros, diastereómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos.

Preferiblemente, los betamiméticos se seleccionan entre bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, salmeterol, sulfonterol, terbutalina, tolubuterol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxiometil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-{{[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil}etil]-amino}etil)-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-{3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il}-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc-butilamino]etanol, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1,1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-

benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1,1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico, 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino)etanol, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros, diastereoisómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

Betamiméticos particularmente preferidos se seleccionan entre fenoterol, formoterol, salmeterol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-ácido acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico, 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros, diastereoisómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

De estos betamiméticos, los que se prefieren particularmente de acuerdo con la invención son formoterol, salmeterol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico, 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros, diastereoisómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos.

De acuerdo con la invención, las sales de adición de ácidos de los betamiméticos se seleccionan preferiblemente entre hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato, preferiblemente hidrocloreto, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato. De las sales de adición de ácidos mencionadas anteriormente, se prefieren en particular de acuerdo con la invención las sales de ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido benzoico y ácido acético.

Los anticolinérgicos usados son preferiblemente compuestos seleccionados entre sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glicopirronio, sales de trospio, metilbromuro de 2,2-difenilpropionato de tropenol, metilbromuro de 2,2-difenilpropionato de escopina, metilbromuro de 2-fluoro-2,2-difenilacetato de escopina, metilbromuro de 2-fluoro-2,2-difenilacetato de tropenol, metilbromuro de 3,3',4,4'-tetrafluorobencilato de tropenol, metilbromuro de 3,3,4,4'-tetrafluorobencilato de escopina, metilbromuro de 4,4'-difluorobencilato de tropenol, metilbromuro de 4,4'-difluorobencilato de escopina, metilbromuro de 3,3'-difluorobencilato de tropenol, metilbromuro de 3,3'-difluorobencilato de escopina, metilbromuro de 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxilato de tropenol, metilbromuro de 9-fluoro-fluoreno-9-carboxilato de tropenol, metilbromuro de 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxilato de escopina, metilbromuro de 9-fluoro-fluoreno-9-carboxilato de escopina, metilbromuro de 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de tropenol, metilbromuro de 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de escopina, metilbromuro de bencilato de ciclopropiltropina, metilbromuro de 2,2-difenilpropionato de ciclopropiltropina, metilbromuro de 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato de ciclopropiltropina, metilbromuro de 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de ciclopropiltropina, metilbromuro de 9-metil-xanteno-9-carboxilato de ciclopropiltropina, metilbromuro de 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxilato

de ciclopropiltropina, metilbromuro de 4,4-difluorobencilato de metil-ciclopropiltropina, metilbromuro de 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato de tropenol, metilbromuro de 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato de escopina, metilbromuro de 9-metil-xanteno-9-carboxilato de tropenol, metilbromuro de 9-metil-xanteno-9-carboxilato de escopina, metilbromuro de 9-etil-xanteno-9-carboxilato de tropenol, metilbromuro de 9-difluorometil-xanteno-9-carboxilato de tropenol, metilbromuro de 9-hidroxi-metil-xanteno-9-carboxilato de escopina, opcionalmente en forma de los solvatos o hidratos de los mismos

En las sales mencionadas anteriormente los cationes tiotropio, oxitropio, flutropio, ipratropio, glicopirronio y tropio son los principios farmacológicamente activos. Como aniones, las sales anteriormente mencionadas pueden contener preferiblemente cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluenosulfonato, aunque se prefieren como contraiones cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato. De todas las sales, se prefieren particularmente los cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfonatos.

Tiene una importancia particular el bromuro de tiotropio. En el caso del bromuro de tiotropio, las combinaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención lo contienen preferiblemente en forma del monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, que se conoce del documento WO 02/30928. Si el bromuro de tiotropio se usa en forma anhidra en las combinaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, se prefiere usar el bromuro de tiotropio cristalino anhidro, que se conoce del documento WO 03/000265.

Los corticosteroides usados en esta memoria son preferiblemente compuestos seleccionados entre prednisolona, prednisona, butixocortpropionato, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, dexametasona, betametasona, deflazacort, RPR-106541, NS-126, 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17-carbotionato de (S)-fluorometilo y 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17-carbotionato de (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3 S-ilo), opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereoisómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales y derivados, solvatos y/o hidratos de los mismos.

Se prefiere en particular el esteroide seleccionados entre flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, dexametasona, NS-126, 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17-carbotionato de (S)-fluorometilo y 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17-carbotionato de (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-ilo), opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereoisómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales y derivados, solvatos y/o hidratos de los mismos.

Se prefiere en particular el esteroide seleccionado entre budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida y 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17-carbotionato de (S)-fluorometilo, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereoisómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales y derivados, solvatos y/o hidratos de los mismos.

Cualquier referencia a los esteroides incluye una referencia a cualquiera de sus sales o derivados, hidratos o solvatos que puedan existir. Los ejemplos de las posibles sales y derivados de los esteroides pueden ser: sales de metales alcalinos, tales como, por ejemplo, sales de sodio o potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrogeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos de los mismos.

Otros inhibidores de PDE4 que se pueden usar son preferiblemente compuestos seleccionados entre enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), tofomilast, pumafentrina, lirimilast, arofilina, atizoram, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida, (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona, 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona, ácido cis[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico], 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopentilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopentilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ol], (R)-(+)-[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato de etilo, (S)-(-)-[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato de etilo, 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(terc-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos, solvatos y/o hidratos de los mismos farmacológicamente activos.

Particular y preferiblemente, el inhibidor de PDE4 se selecciona entre enprofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), arofilina, atizoram, AWD-12-281 (GW-842470), T-440, T-2585, PD-168787, V-11294A, CI-1018, CDC-801, D-22888, YM-58997, Z-15370, N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida, cis[4-ciano-4-(ácido 3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico], 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopentilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopentilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ol], 9-

ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(terc-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos, solvatos y/o hidratos de los mismos farmacológicamente activos.

5 Por sales de adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables con los cuales los inhibidores de PDE4 mencionados pueden formarlas, se entienden, por ejemplo, sales seleccionadas entre hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato, preferiblemente hidrocioruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

10 Antagonistas de LTD4 que se pueden usar son preferiblemente compuestos seleccionados entre montelukast, pranlukast, zafirfukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321, ácido 1-(((R)-3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropano-acético, ácido 1-(((1(R)-3-(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metil)ciclopropano-acético y ácido [2-[[2-(4-terc-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables y opcionalmente en forma de las sales y derivados, solvatos y/o hidratos de los mismos.

Preferiblemente, el antagonista de LTD4 se selecciona entre montelukast, pranlukast, zafiriukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 y L-733321, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables y opcionalmente en forma de las sales y derivados, solvatos y/o hidratos de los mismos.

Particular y preferiblemente, el antagonista de LTD4 se selecciona entre montelukast, pranlukast, zafiriukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001 y MEN-91507 (LM-1507), opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables y opcionalmente en forma de las sales y derivados, solvatos y/o hidratos de los mismos.

Por sales de adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables con los cuales los antagonistas de LTD4 pueden formarlas, se entienden, por ejemplo, sales seleccionadas entre hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato, preferiblemente hidrocioruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato. Por las sales o derivados que los antagonistas de LTD4 pueden formar se entienden, por ejemplo: sales de metales alcalinos, tales como por ejemplo, sales de sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, sulfobenczoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos.

35 Los inhibidores de EGFR usados son preferiblemente compuestos seleccionados entre 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofurano-3-il)oxil]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxil]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-((4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-((4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-((4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((R)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-((4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofurano-2-il)metoxil]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofurano-2-il)metoxil]-quinazolina, 4-[(3-etil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxil]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-

buten-1-il]amino}-7-etoxi-quinolina, 4-[[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]amino]-6-(5-[[2-metanosulfonil-etil]amino]metil)-furan-2-il)quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluorofenil]amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-
5 [(tetrahidrofurano-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluorofenil]amino]-6-[[4-[N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[[tetrahidrofurano-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[[3-etinil-fenil]amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(R)-(tetrahidrofurano-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(S)-(tetrahidrofurano-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[1-(terc-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[[1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[(S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-7-hidroxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-{trans-4-
20 [(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[[1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(trans-4-etanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-etinil-fenil]amino]-6-[1-(terc-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-etinil-fenil]amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[[1-2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[[3-etinil-fenil]amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-etinil-fenil]amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-{cis-4-[N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-etinil-fenil]amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-etinil-fenil]amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-etinil-fenil]amino]-6-[[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[[1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[[1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[[1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]hept-5-il)hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[[1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[[1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[[1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[[cis-4-(N-metanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[[trans-4-(N-metanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[[trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofurano-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil]amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF y Mab ICR-62, opcionalmente

5 [(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofurano-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, y Cetuximab, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereómeros de los mismos, opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables, los solvatos y/o hidratos de los mismos.

30 Dentro del alcance de la presente invención, se prefiere particularmente usar los inhibidores de EGFR que se seleccionan entre 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofurano-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofurano-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-

etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metanosulfonyl-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metanosulfonyl-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahydrofurano-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, y 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereómeros de los mismos, opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables, los solvatos y/o hidratos de los mismos.

Los inhibidores de EGFR particularmente preferidos de acuerdo con la invención son los compuestos seleccionados entre 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofurano-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahydrofurano-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metanosulfonylamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metanosulfonyl-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metanosulfonyl-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahydrofurano-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina y 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereómeros de los mismos, opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables, los solvatos y/o hidratos de los mismos.

Por sales de adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables con los cuales los inhibidores de EGFR pueden formarlas, se entienden, por ejemplo, sales seleccionadas entre hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato, preferiblemente hidrocioruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

Ejemplos de agonistas de dopamina que se pueden usar, incluyen preferiblemente compuestos seleccionados entre bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurida y viozan. Cualquier referencia a los agonistas de dopamina mencionados dentro del alcance de la presente invención, incluye una referencia a cualquier sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable y opcionalmente hidratos de los mismos que puedan existir. Por las sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables que se pueden formar con los agonistas de dopamina mencionados, se entienden, por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables que se seleccionan entre las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico.

Ejemplos de antihistaminas H1 incluyen preferiblemente compuestos seleccionados entre epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, cetotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipin, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorfenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratidina y meclozina. Cualquier referencia a las antihistaminas H1 mencionadas dentro del alcance de la presente invención, incluye una referencia a cualquier sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable que puedan existir.

Ejemplos de antagonistas de PAF preferibles incluyen compuestos seleccionados entre 4-(2-clorofenil)-9-metil-2-[3(4-morfolinil)-3-propanon-1-il]-6H-tieno-[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas, 6-(2-clorofenil)-8,9-dihidro-1-metil-8-[(4-morfolinil)carbonil]-4H,7H-ciclo-penta-[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas.

5 Los inhibidores de MRP4 usados son preferiblemente compuestos seleccionados entre N-acetil-dinitrofenil-cisteína, cGMP, colato, diclofenaco, dehidroepiandrosterona 3-glucurónido, dehidroepiandrosterona 3-sulfato, dilazep, dinitrofenil-s-glutación, estradiol 17- β -glucurónido, estradiol 3,17-disulfato, estradiol 3-glucurónido, estradiol 3-sulfato, estrona 3-sulfato, flurbiprofeno, folato, N5-formil-tetrahidrofolato, glicocolato, sulfato de ácido clicolítico, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, cetoprofeno, sulfato del ácido litocólico, metotrexato, MK571 (ácido (E)-3-[[[3-
10 [2-(7-cloro-2-quinolinil)etencil]fenil]-[[3-dimetilamino)-3-oxopropil]tio]metil]tio]-propanoico), β -naftil-D-glucurónido, nitrobenzilo mercaptopurina ribósido, probenecid, PSC833, sildenafilo, sulfinpirazona, tauroquenodeoxicolato, taurocolato, taurodesoxicolato, taurolitocolato, sulfato del ácido taurolitocólico, topotecano, trequinsina y zaprinast, dipiridamol, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros, diastereómeros y las sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables e hidratos de los mismos.

15 Preferiblemente, la invención se refiere al uso de inhibidores de MRP4 para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de afecciones respiratorias, que contienen inhibidores de PDE4B e inhibidores de MRP4, los inhibidores de MRP4 se seleccionan preferiblemente entre N-acetil-dinitrofenil-cisteína, deshidroepiandrosterona-3-sulfato, dilazep, dinitrofenil-S-glutaciona, estradiol-3,17-disulfato, flurbiprofeno, glicocolato, sulfato del ácido glicolitocólico, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, sulfato del ácido litocólico, MK571, PSC833, sildenafilo, tauroquenosodesoxicolato, taurocolato, taurolitocolato, sulfato del ácido taurolitocólico, trequinsina y zaprinast, dipiridamol, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y las sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables e hidratos de los mismos.

20 La invención se refiere más preferiblemente al uso de inhibidores de MRP4 para preparar una composición farmacéutica para tratar afecciones respiratorias, que contiene los inhibidores de PDE4B e inhibidores de MRP4 de acuerdo con la invención, con los inhibidores de MRP4 preferiblemente seleccionados entre
25 deshidroepiandrosterona-3-sulfato, estradiol-3,17-disulfato, flurbiprofeno, indometacina, indoprofeno, MK571, taurocolato, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y las sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables e hidratos de los mismos. La separación de los enantiómeros de los racematos se puede realizar usando métodos conocidos en la técnica (p. ej., cromatografía en fases quirales, etc.).

30 Por sales de adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables se entienden, por ejemplo, sales seleccionadas entre hidroclouros, hidrobromuros, hidroyoduros, hidrosulfatos, hidrofosfatos, hidrometanosulfonatos, hidronitratos, hidromaleatos, hidroacetatos, hidrobenczoatos, hidrocitratos, hidrofumaratos, hidrotartratos, hidrooxalatos, hidrosuccinatos, hidrobenczoatos e hidro-*p*-toluenosulfonatos, preferiblemente los hidroclouros, hidrobromuros, hidrosulfatos, hidrofosfatos, hidrofumaratos e hidrometanosulfonatos.

35 La invención se refiere además a preparaciones farmacéuticas que contienen una combinación triple de los inhibidores de PDE4B, inhibidores de MRP4 y otra sustancia activa de acuerdo con la invención, tal como, por ejemplo, un anticolinérgico, un esteroide, un antagonista de LTD4 o un betamimético, y a la preparación de las mismas y su uso para el tratamiento de afecciones respiratorias.

40 Los inhibidores de iNOS usados son preferiblemente compuestos seleccionados entre: S-(2-aminoetil)isotiourea, aminoguanidina, 2-aminometilpiridina, AMT, L-canavanina, 2-iminopiperidina, S-isopropilisotiourea, S-metilisotiourea, S-etilisotiourea, S-metiltiocitruilina, S-etiltiocitruilina, L-NA (N^w-nitro-L-arginina), L-NAME (éster metílico de N^w-nitro-L-arginina), L-NMMA (N^c-monometil-L-arginina), L-NIO (N^w-iminoetil-L-ornitina), L-NIL (N^w-iminoetil-lisina), ácido (S)-6-acetimidoilamino-2-amino-hexanoico (1*H*-tetrazol-5-il)-amida (SC-51) (*J. Med. Chem.* 2002, 45, 1686-1689), 1400W, ácido (S)-4-(2-acetimidoilamino-etilsulfanil)-2-amino-butírico (GW274150) (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 597-600), 2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (BYK191023) (*Mol. Pharmacol.* 2006, 69, 328-337), 2-
45 ((*R*)-3-amino-1-fenil-propoxi)-4-cloro-5-fluorobenzonitrilo (documento WO 01/62704), 2-((1*R*,3*S*)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-6-trifluorometil-nicotinonitrilo (documento WO 2004/041794), 2-((1*R*,3*S*)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-4-cloro-benzonitrilo (documento WO 2004/041794), 2-((1*R*,3*S*)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-5-cloro-benzonitrilo (documento WO 2004/041794), (2*S*,4*R*)-2-amino-4-(2-cloro-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-4-tiazol-5-il-butan-1-ol (documento WO 2004/041794), 2-((1*R*,3*S*)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-5-cloro-nicotinonitrilo (documento WO 2004/041794), 4-((*S*)-3-amino-4-hidroxi-1-fenil-butilsulfanil)-6-
50 metoxi-nicotinonitrilo (documento WO 02/090332), 3-fenil-3,4-dihidro-1-isoquinolinaminas sustituidas, tales como, por ejemplo, AR-C102222 (*J. Med. Chem.* 2003, 46, 913-916), (1*S*,5*S*,6*R*)-7-cloro-5-metil-2-aza-biciclo[4,1,0]hept-2-en-3-ilamina (ONO-1714) (*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000, 270, 663-667), (4*R*,5*R*)-5-etil-4-metil-tiazolidin-2-ilidenoamina (*Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 4101), (4*R*,5*R*)-5-etil-4-metil-selenazolidin-2-ilidenoamina (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 1361), 4-aminotetrahidrobiopterine (*Curr. Drug Metabol.* 2002, 3, 119-121), (E)-3-(4-cloro-fenil)-*N*-(1-{2-oxo-2-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-etilcarbamoil}-2-piridin-2-il-etil)-acrilamida (FR260330) (*Eur. J. Pharmacol.* 2005, 509, 71-76), 3-(2,4-difluoro-fenil)-6-[2-(4-imidazol-1-ilmetil-fenoxi)-etoxi]-2-fenil-piridina (PPA250) (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002, 303, 52-57), 3-[[[benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil]-carbamoil]-metil]-4-(2-imidazol-1-il-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de metilo (BBS-1) (*Drugs Future* 2004, 29, 45-52), (2-

benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida del ácido (R)-1-(2-imidazol-1-il-6-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico (BBS-2) (*Drugs Future* 2004, 29, 45-52) y las sales farmacéuticas, profármacos o solvatos de los mismos.

5 Otros inhibidores de iNOS que se pueden usar dentro del alcance de la presente invención son oligonucleótidos antisentido, en particular oligonucleótidos antisentido que se unen a ácidos nucleicos que codifican iNOS. Por ejemplo, el documento WO 01/52902 describe oligonucleótidos antisentido, en particular oligonucleótidos antisentido que se unen a ácidos nucleicos que codifican iNOS, para modular la expresión de iNOS. Estos oligonucleótidos antisentido de iNOS como se describen en particular en el documento WO 01/52902 se pueden, por lo tanto, combinar también con los inhibidores de PDE4 de la presente invención, basándose en su actividad similar a los inhibidores de iNOS.

10 Los compuestos que se pueden usar como inhibidores de SYK son preferiblemente compuestos seleccionados entre: R343 o R788.

Formulaciones farmacéuticas

15 Las formas adecuadas de administración son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, soluciones, jarabes, emulsiones o polvos inhalables o aerosoles. El contenido del o de los compuestos farmacéuticamente eficaces en cada caso debe estar en el intervalo de 0,1 a 90% en peso, preferiblemente de 0,5 a 50% en peso de la composición total, es decir, en cantidades que son suficientes para alcanzar el intervalo de dosificación especificado en lo sucesivo.

20 Las preparaciones se pueden administrar por vía oral en forma de un comprimido, como un polvo, como un polvo en una cápsula (p. ej., una cápsula de gelatina dura), como una solución o suspensión. Cuando se administra por inhalación, la combinación de sustancias activas se puede dar como un polvo, como una solución acuosa o acuosa-etanólica o usando una formulación con gas propulsor.

Por lo tanto, preferiblemente las formulaciones farmacéuticas se caracterizan en cuanto que contienen uno o más compuestos de fórmula I de acuerdo con las realizaciones preferidas anteriores.

25 Es particularmente preferible si los compuestos de fórmula I se administran por vía oral, y también es particularmente preferible si se administran una o dos veces al día. Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando la(s) sustancia(s) activa(s) con excipientes conocidos, por ejemplo con diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, con disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, con aglutinantes tales como almidón o gelatina, con lubricantes tales como estearato magnésico o talco y/o con agentes para retardar la liberación, tales como carboximetilcelulosa, ftalato-acetato de celulosa, o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

30 Por consiguiente, se pueden preparar comprimidos revestidos, revistiendo los núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos, con sustancias normalmente usadas para revestimientos de comprimidos, por ejemplo, colodona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir la liberación retrasada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en un cierto número de capas. De forma similar, el revestimiento del comprimido puede consistir en una serie de capas para conseguir la liberación retardada, posiblemente usando los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

35 Los jarabes que contienen las sustancias activas o combinaciones de las mismas de acuerdo con la invención, además pueden contener además un edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un potenciador del sabor, por ejemplo un saporífero tal como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno o conservantes tales como p-hidroxibenzoatos.

40 Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas se pueden preparar por ejemplo, mezclando las sustancias activas con vehículos inertes tales como lactosa o sorbitol y llenándolas en cápsulas de gelatina.

45 Se pueden preparar supositorios adecuados, por ejemplo mezclando con vehículos proporcionados para este propósito, tales como grasas neutras o polietilenglicol o los derivados de los mismos.

50 Los excipientes que se pueden utilizar incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como parafinas (p. ej. fracciones del petróleo), aceites vegetales (p. ej. aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono o polifuncionales (p. ej. etanol o glicerol), vehículos, tales como, p. ej. polvos minerales naturales (p. ej. caolines, arcillas, talco, greda), polvos minerales sintéticos (p. ej. ácido silícico y silicatos altamente dispersados), azúcares (p. ej. azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes (p. ej. lignina, licor de sulfito agotado, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (p. ej. estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril-sulfato sódico).

5 Para administración oral los comprimidos pueden contener, por supuesto, aparte de los vehículos antes mencionados, aditivos tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico junto con diferentes aditivos tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares. Además, se pueden usar lubricantes tales como estearato magnésico, lauril-sulfato sódico y talco al mismo tiempo para el procedimiento de formación de comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas se pueden combinar con diferentes potenciadores del sabor o colorantes además de los excipientes mencionados anteriormente.

10 También se prefiere que los compuestos de fórmula I se administren por inhalación, en particular preferiblemente que se administren una o dos veces al día. Para este propósito, los compuestos de fórmula I tienen que estar disponibles en formas adecuadas para la inhalación. Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen propulsor o soluciones inhalables sin propulsor, que están opcionalmente presentes mezclados con excipientes fisiológicamente aceptables convencionales.

En el alcance de la presente invención, el término soluciones inhalables sin propulsor también incluye concentrados o soluciones estériles inhalables listas para usar. Las preparaciones que se pueden usar de acuerdo con la invención, se describen con más detalle en la siguiente parte de la memoria descriptiva.

15 Polvos inhalables

Si las sustancias activas de fórmula I están presentes en mezcla con excipientes fisiológicamente aceptables, se pueden usar los siguientes excipientes fisiológicamente aceptables para preparar los polvos inhalables de acuerdo con la invención: monosacáridos (p. ej. glucosa o arabinosa), disacáridos (p. ej. lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y polisacáridos (p. ej. dextrano), polialcoholes (p. ej. sorbitol, manitol, xilitol), sales (p. ej. cloruro sódico, carbonato cálcico) o mezclas de estos excipientes entre sí. Preferentemente se usan mono- o disacáridos, aunque se prefiere el uso de lactosa o glucosa, particularmente, pero no exclusivamente, en forma de sus hidratos. Para los fines de la invención, la lactosa es el excipiente particularmente preferido, aunque es más particularmente preferido el monohidrato de lactosa. Los métodos para preparar los polvos inhalables según la invención moliendo y micronizando y finalmente mezclando los componentes entre sí, se conocen a partir de técnicas anteriores.

25 Aerosoles inhalables que contienen propulsor

Los aerosoles de inhalación que contienen propulsor que se pueden usar de acuerdo con la invención pueden contener los compuestos 1 disueltos en el gas propulsor o en forma dispersada. Los gases propulsores que pueden utilizarse para preparar los aerosoles para inhalación según la invención se conocen de técnicas anteriores. Los gases propulsores adecuados se seleccionan entre hidrocarburos, tales como n-propano, n-butano o isobutano y halohidrocarburos tales como preferiblemente derivados fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propulsores mencionados más arriba pueden utilizarse solos o como mezclas entre sí. Los gases propulsores particularmente preferidos son derivados de alcano fluorados seleccionados de TG134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) y mezclas de los mismos. Los aerosoles de inhalación accionados por propulsor usados dentro del alcance del uso de acuerdo con la invención también pueden contener otros ingredientes tales como codisolventes, estabilizantes, tensioactivos, antioxidantes, lubricantes y agentes de ajuste del pH. Todos estos ingredientes se conocen en la técnica.

Soluciones inhalables sin propulsores

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención se usan preferiblemente para preparar soluciones y suspensiones inhalables sin propulsores. Los disolventes usados para este propósito incluyen soluciones acuosas y alcohólicas, preferiblemente etanólicas. El disolvente puede ser agua por sí sola o una mezcla de agua y etanol. Las soluciones o suspensiones se ajustan a un pH de 2 a 7, preferiblemente de 2 a 5, usando ácidos adecuados. El pH puede ajustarse utilizando ácidos seleccionados entre ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos particularmente adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos particularmente adecuados incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico etc. Los ácidos inorgánicos preferidos son los ácidos clorhídrico y sulfúrico. También se pueden usar los ácidos que ya han formado una sal de adición de ácidos con una de las sustancias activas. De los ácidos orgánicos, se prefieren el ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Si se desea, se pueden usar mezclas de los ácidos anteriores, en particular en el caso de ácidos que tienen otras propiedades además de sus características acidificantes, p. ej., como agentes de sabor, antioxidantes o complejantes, tales como el ácido cítrico o ácido ascórbico, por ejemplo. De acuerdo con la invención, se prefiere en particular el uso de ácido clorhídrico para ajustar el pH.

55 A las soluciones inhalables sin propulsores usadas para los propósitos de acuerdo con la invención se les pueden añadir codisolventes y/u otros excipientes. Los co-disolventes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo, alcoholes - en particular alcohol isopropílico, glicoles - en particular propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol, alcoholes polioxietilénicos y ésteres de

polioxietileno de ácidos grasos. Los términos excipientes y aditivos en este contexto indican cualquier sustancia farmacológicamente aceptable que no es una sustancia activa pero que puede formularse con la sustancia o sustancias activas en el disolvente farmacológicamente aceptable con el fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de la sustancia activa. Preferiblemente, estas sustancias no tienen un efecto farmacológico o, respecto a la terapia deseada, no tienen un efecto farmacológico apreciable o al menos no deseable. Los excipientes y aditivos incluyen, por ejemplo, tensioactivos tales como lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitán, tales como polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, agentes complejantes, antioxidantes y/o conservantes que garantizan o prolongan la vida en anaquel de la formulación farmacéutica final, saporíferos, vitaminas y/o otros aditivos conocidos en la técnica. Los aditivos también incluyen sales farmacológicamente aceptables tales como cloruro sódico como agentes isotónicos. Los excipientes preferidos incluyen antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico con la condición de que no se haya usado ya para ajustar el pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas o provitaminas similares que se encuentran en el cuerpo humano. Pueden utilizarse conservantes para proteger la formulación frente a la contaminación con patógenos. Los conservantes adecuados son aquellos que son conocidos en la técnica, en particular cloruro de cetil-piridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o benzoatos tal como benzoato sódico en la concentración conocida de la técnica anterior.

Para las formas de tratamiento descritas antes, se proporcionan envases listos para usar de un medicamento para el tratamiento de afecciones respiratorias, que contienen una descripción adjunta que incluye, por ejemplo, las palabras enfermedad respiratoria, EPOC o asma, una pteridina y una o más parejas de combinación seleccionadas entre los descritos antes.

Procedimientos experimentales y ejemplos sintéticos

LISTA de ABREVIATURAS

| | | |
|----|----------------------|---|
| | <i>ACN</i> | <i>acetonitrilo</i> |
| | <i>APCI</i> | <i>ionización química a presión atmosférica (en MS)</i> |
| 25 | <i>Ctrl</i> | <i>control</i> |
| | <i>DAD</i> | <i>detector por red de diodos</i> |
| | <i>DMA</i> | <i>N,N-dimetilacetamida'</i> |
| | <i>DMF</i> | <i>N,N-dimetilformamida</i> |
| | <i>DMSO</i> | <i>dimetilsulfóxido</i> |
| 30 | <i>EI</i> | <i>impacto de electrones (en MS)</i> |
| | <i>ESI</i> | <i>electronebulización ionization (in MS)</i> |
| | <i>ex</i> | <i>ejemplo</i> |
| | <i>GC/MS</i> | <i>cromatografía de gases con detección espectrométrica de masas</i> |
| | <i>h</i> | <i>hora(s)</i> |
| 35 | <i>HATU</i> | <i>hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio</i> |
| | <i>HPLC</i> | <i>ccromatografía líquida de alta resolución</i> |
| | <i>HPLC/MS</i> | <i>cromatografía líquida de alta resolución-espectrometría de masas acopladas</i> |
| | <i>min</i> | <i>minutos</i> |
| | <i>MS</i> | <i>espectroscopía de masas</i> |
| 40 | <i>RMN</i> | <i>resonancia magnética nuclear</i> |
| | <i>R_t</i> | <i>tiempo de retención (en HPLC)</i> |
| | <i>sec</i> | <i>secundario</i> |
| | <i>TBTU</i> | <i>tetrafluoroborato de O-(1H-benzo-1,2,3-triazol-1-il)-N,N,N',N'- tetrametiluronio</i> |

| | |
|-------------|-----------------------------------|
| <i>terc</i> | <i>terciario</i> |
| <i>TFA</i> | <i>ácido trifluoroacético</i> |
| <i>TLC</i> | <i>cromatografía en capa fina</i> |
| <i>UV</i> | <i>absorción ultravioleta</i> |

5 MÉTODOS ANALÍTICOS

Métodos de HPLC

Métodos:

- 1A

| | |
|----------------|--|
| Columna: | Sunfire MS-C8, 5 µm, 4,6 x 100 mm; |
| 10 Fase móvil: | A = (solución acuosa 10 nM de NH ₄ COOH) + ACN al 10%; B = ACN + 10% de (solución acuosa 10 nM de NH ₄ COOH). |
| Caudal: | 1500 µL/min |
| Gradiente: | A/B (95/5%) durante 1 min, después a A/B (5/95%) en 10 min durante 2 min. |
 - 1E

| | |
|-------------|--|
| 15 Columna: | Symmetry C8, 5 µm, 3 x 150 mm |
| Fase móvil: | A = (solución acuosa 10 nM de NH ₄ COOH) + ACN al 10%; B = ACN + 10% de (solución acuosa 10 nM de NH ₄ COOH). |
| Caudal: | 1200 µL/min |
| Gradiente: | A (100%) durante 1,5 min, después a B (100%) en 10 min durante 3 min |
 - 1E (Fusión)

| | |
|---------------|--|
| 20 Columna: | Synergy Fusion-RP80A, 4 µm, 4,6 x 100 mm |
| Fase móvil: | A = (solución acuosa 10 nM de NH ₄ COOH) + ACN al 10%; B = ACN + 10% de (solución acuosa 10 nM de NH ₄ COOH). |
| Caudal: | 1200 µL/min |
| 25 Gradiente: | A (100%) durante 1,5 min, después a B (100%) en 10 min durante 3 min |
 - 1E (Hidro)

| | |
|-------------|--|
| 30 Columna: | Synergy Hydro RP80A, 4 µm, 4,6 x 100 mm |
| Fase móvil: | A = (solución acuosa 10 nM de NH ₄ COOH) + ACN al 10%; B = ACN + 10% de (solución acuosa 10 nM de NH ₄ COOH). |
| Caudal: | 1200 µL/min |
| Gradiente: | A (100%) durante 1,5 min, después a B (100%) en 10 min durante 3 min |
- Equipamiento
- | | |
|---------------|---|
| Instrumento: | HPLC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD, |
| Detección: | UV a 254 nm |
| 35 Detección: | Finnigan MSQ, cuadrupolo |

ES 2 551 557 T3

Fuente de iones: APCI

Método:

- 1F

5 Columna: Xterra MS-C8, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm

 Fase móvil: A = (H₂O + TFA al 0,1%) + ACN al 10%; B = ACN

 Caudal: 1300 µL/min

 Gradiente: A (100%), después a A/B (10/90%) en 3,25 min durante 0,75 min

- 1Fa

10 Columna: Xterra MS-C18, 5 µm, 4,6 x 50 mm

 Fase móvil: A = (H₂O + NH₄COOH al 0,1%) + ACN al 10%; B = ACN

 Caudal: 1300 µL/min

 Gradiente: A (100%), después a A/B (10/90%) en 3,25 min durante 0,75 min

Equipamiento

15 Instrumento: HPLC/MS Waters. Hplc Alliance 2695 DAD, ZQ Quadrupole

 Detección: UV a 254 nm

 Detección: Waters ZQ, Cuadrapolo;

Fuente de iones: ESI

Métodos:

- 2A

20 Columna: X-Terra MS C18 4,6 x 50 mm, 3,5 µm;

 Temperatura de la Columna: 40,0°C

 Fase móvil: A = H₂O + TFA al 0,1%; B = ACN + TFA al 0,1%

 Caudal: 1500 µL/min

 Gradiente: Tiempo A% B%

25 0,00 95,00 5,00

 2,00 0,00 100,00

 2,49 0,00 100,00

 2,50 95,00 5,00

- 2B

30 Columna: X-Terra MS C18 4,6 x 50 mm, 3,5 µm;

 Temperatura de la Columna: 40,0°C

 Fase móvil: A = H₂O + TFA al 0,1%; B = ACN + TFA al 0,1%

 Caudal: 1000 µL/min

 Gradiente: Tiempo A% B%

35 0,00 95,00 5,00

ES 2 551 557 T3

| | | | | | |
|----|------------------|--|-------|--------------|--|
| | | 0,40 | 95,00 | 5,00 | |
| | | 4,00 | 2,00 | 98,00 | |
| | | 4,35 | 2,00 | 98,00 | |
| 5 | | 4,50 | 95,00 | 5,00 | |
| | • 2C | | | | |
| | Columna: | Sunfire C18, 4,6 x 50 mm, 3,5 µm; | | | |
| | | Temperatura de la Columna: 40,0°C | | | |
| | Fase móvil: | A = H ₂ O + TFA al 0,1%; B = ACN + TFA al 0,1% | | | |
| 10 | Caudal: | 1500 µL/min | | | |
| | Gradiente: | Tiempo: | A% | B% | |
| | | 0,00 | 95,00 | 5,00 | |
| | | 2,00 | 0,00 | 100,00 | |
| | | 2,49 | 0,00 | 100,00 | |
| 15 | | 2,50 | 95,00 | 5,00 | |
| | Equipamiento | | | | |
| | Instrumento: | espectrómetro de masas Waters ZQ2000 | | | |
| | Detección: | HP1100 HPLC + DAD (intervalo de longitud de onda: de 210 a 500 nM) + Automuestreador Gilson 215 | | | |
| 20 | Fuente de iones: | ESI+ | | | |
| | Método: | | | | |
| | • 2Ca | | | | |
| | Columna: | MERCK; Chromolith Flash; RP18e; 25 x 4,6 mm | | | |
| | Fase móvil: | A = agua + HCOOH al 0,1%; B = ACN + HCOOH al 0,1% | | | |
| 25 | Caudal: | 1,6 ml/min | | | |
| | Gradiente: | A% | B% | Tiempo [min] | |
| | | 90 | 10 | 0,00 | |
| | | 10 | 90 | 2,70 | |
| | | 10 | 90 | 3,00 | |
| 30 | | 90 | 10 | 3,30 | |
| | 2Cb | | | | |
| | Columna: | MERCK; Chromolith Flash; RP18e; 25 x 4,6 mm | | | |
| | Móvil: | A = agua + HCOOH al 0,1%; B = MeOH | | | |
| | Caudal: | 1,6 ml/min | | | |
| 35 | Gradiente: | A% | B% | Tiempo [min] | |
| | | 90 | 10 | 0,00 | |

ES 2 551 557 T3

| | | | | | | | | |
|----|------------------|--|-------------|-------------|--|--|--|--|
| | | 0 | 100 | 2,50 | | | | |
| | | 0 | 100 | 3,50 | | | | |
| | Equipamiento | | | | | | | |
| | Instrumento: | Agilent Technology; HP 1200 Series, DAD SL | | | | | | |
| 5 | Detección: | UV 240 - 254 nm | | | | | | |
| | Detección de UV: | Waters ZQ Single Quad | | | | | | |
| | Fuente de iones: | ESI+ | | | | | | |
| | Método: | | | | | | | |
| | • 2F | | | | | | | |
| 10 | Columna: | Symmetry Shield RP8, 5 µm, 4,6 x 150 mm | | | | | | |
| | Fase móvil: | A = (H ₂ O + HCOOH al 0,1%) + ACN al 10% | | | | | | |
| | | B = ACN + 10% de (H ₂ O + HCOOH al 0,1%) | | | | | | |
| | Caudal: | 1000 µL/min | | | | | | |
| | Gradiente: | A/B (95/5%) durante 1,5 min, después a A/B (5/95%) en 10 min durante 1,5 min | | | | | | |
| 15 | • 2M | | | | | | | |
| | Columna: | Symmetry Shield RP8, 5 µm, 4,6 x 150 mm | | | | | | |
| | Fase móvil: | A = (H ₂ O + HCOOH al 0,1%) + ACN al 10% | | | | | | |
| | | B = ACN + 10% de (H ₂ O + HCOOH al 0,1%) | | | | | | |
| 20 | Caudal: | 1200 µL/min | | | | | | |
| | Gradiente: | A/B (90/10%) durante 1,5 min, después a A/B (5/95%) en 10 min durante 2 min | | | | | | |
| | Equipamiento | | | | | | | |
| | Instrumento: | HPLC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD, LCQDuo Ion Trap | | | | | | |
| | Detección: | UV λ 254 nm | | | | | | |
| 25 | Detección: | Finnigan LCQduo, trampa de iones | | | | | | |
| | Fuente de iones: | ESI | | | | | | |
| | Método: | | | | | | | |
| | • 2G | | | | | | | |
| | Eluyente: | A = H ₂ O + TFA al 0,05% B = ACN | | | | | | |
| 30 | Columna: | Waters SunFire C18 30 x 100 mm 5 µm | | | | | | |
| | Gradiente: | pendiente de 5%/min | | | | | | |
| | Inicial: | Caudal = 40 mL/min | % de A = 80 | % de B = 20 | | | | |
| | 8 min | Caudal = 40 mL/min | % de A = 40 | % de B = 60 | | | | |
| | 9 min | Caudal = 40 mL/min | % de A = 40 | % de B = 60 | | | | |
| 35 | 10 min | Caudal = 40 mL/min | % de A = 5 | % de B = 95 | | | | |

ES 2 551 557 T3

| | | | |
|----------|--------------------|-------------|-------------|
| 11 min | Caudal = 40 mL/min | % de A = 5 | % de B = 95 |
| 11,5 min | Caudal = 40 mL/min | % de A = 80 | % de B = 20 |

Interrupción de la realización después de 12 min Método pre-realización:
Condición inicial durante 3 min

5

Equipamiento

| | |
|---|--|
| <p>Detector MS Waters ZQ:</p> <p>Archiv: APrep_ESI.ipr</p> <p>Polaridad: ESI+</p> <p>Intervalo de masas: de 130 a 900 amu</p> <p>Gestor de Muestras mod Waters 2767:</p> <p>Tipo de inyección: bucle parcial</p> <p>Volumen de inyección: ajustado a Open Access Login mask</p> <p>Tamaño de la jeringa: 5000 µL</p> <p>Desencadenante: exploración Total mixta UV más MS A</p> <p>Volumen de Bucle: 5000 µL</p> | <p>Detector DAD Waters 996:</p> <p>Longitud de onda de partida: 210 nm</p> <p>Longitud de onda final: 600 nm</p> <p>Resolución: 1,2 nm</p> <p>Velocidad de muestreo: 1 espectro/seg</p> <p>Bomba de Reabastecimiento mod Waters 515:</p> <p>Caudal = 1000 µL/min</p> <p>Disolvente = ACN /Agua/Ácido fórmico (90/10/0,1)</p> <p>Separador: 1:1000</p> |
|---|--|

Método:

- | | | | |
|----|-------|-------------|---|
| 10 | • 2Ga | Columna: | BEH C18, 1,8 µm, 2,1 x 100 mm |
| | | Fase móvil: | A = (H ₂ O + NH ₄ COOH al 0,1%) B = ACN + H ₂ O al 10% |
| | | Caudal: | 450 µL/min |
| 15 | | Gradiente: | A al 100% durante 1,5 min después a B al 100% en 2,2 min |
| | • 2Gb | Columna: | BEH C18, 1,7 µm, 2,1 x 50 mm |
| | | Fase móvil: | A = H ₂ O al 90% + TFA al 0,1% + ACN al 10% B = ACN + H ₂ O al 10% |
| 20 | | Caudal: | 480 µL/min |
| | | Gradiente: | A/B (90:10), después a A/B (10:90) en 1,2 minutos durante 0,46 minutos |

ES 2 551 557 T3

Equipamiento

Instrumento: UPLC/MS AcquityWaters

Detección: UV λ 254 nm

Detección: Waters SQD, Cuadrapolo

5 Fuente de iones: ESI

Método:

- 2H (isocrático)

Columna: DAICEL (IC) 5 μ m, 4,6 x 250 mm

Fase móvil: A = (hexano + dietilamina al 0,2%); B = (MeOH/EtOH al 50/50%).

10 A/B = 50/50%

Caudal: 1 ml/min

- 2I (isocrático)

Columna: DAICEL AS-H 5 μ m, 4,6 x 250 mm

15 Fase móvil: A = Hexano; B = EtOH (con AS-H), IPA (con AD-H)

A/B = 98/2%

Caudal: 1 ml/min

Equipamiento

20 Instrumento: LC Agilent Technologies. HPLC 1100 Serie, DAD Versión A.

Detección: UV 220 - 300 nm

Métodos de GC-MS:

Método:

- 3A

25 Columna: Agilent DB-5MS, 25 m x 0,25 mm x 0,25 μ m

Gas portador: Helio, caudal constante de 1 ml/min

Programa de la estufa: 50°C (mantener 1 min), a 100°C en 10°C/min, a 200°C en 20°C/min, a 300°C en 30°C/min

Equipamiento

30 Instrumento: GC/MS Finnigan TRACE GC, TRACE MS cuadrapolo

Detección: TRACE MS cuadrapolo

Fuente de iones: EI

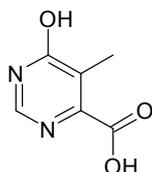
CALENTAMIENTO EN MICROONDAS:

- Instrumentos Discover® CEM, equipados con recipientes de 10 y 35 ml.

35

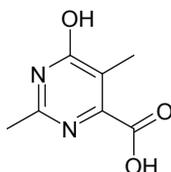
SÍNTESIS DE INTERMEDIOS

Intermedio 1a



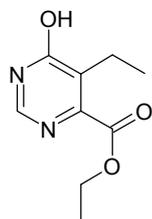
- 5 Se suspendió hidróxido potásico (37,9 g, 0,67 mol) en 200 ml de etanol seco, se añadieron acetato de formamidina (28,1 g, 0,27 mol) y oxalpropionato de dietilo (50 ml, 0,27 mol) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado formado se filtró, se lavó con etanol y éter dietílico, se disolvió en 200 ml de agua y la solución obtenida se acidificó con una solución acuosa al 37% de ácido clorhídrico hasta alcanzar un valor de pH = 2. La solución acuosa ácida se concentró al vacío y el residuo obtenido se suspendió y se agitó en 100 ml de metanol. Las sales inorgánicas insolubles se retiraron por filtración. La solución se concentró. Se obtuvieron 15 g (97,4 mmol) del compuesto deseado.

Intermedio 1b



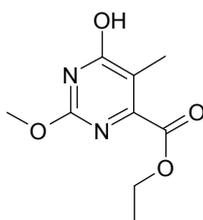
Se sintetizó de forma análoga al Intermedio 1a, partiendo de hidrocloreuro de acetamidina.

Intermedio 1c



- 15 Se disolvió terc-butolato potásico (185,4 g, 1,65 mol) en 650 ml de etanol seco y se añadió lentamente a -10°C a una suspensión de éster dietílico del ácido 2-etil-3-oxo-succínico (274,3 g, 1,27 mol) y acetato de formamidina (171,4 g, 1,65 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró al vacío y se añadió agua enfriada con hielo. La mezcla se acidificó con una solución acuosa al 37% de ácido clorhídrico hasta que se alcanzó un valor de pH = 5 y se extrajo con cloroformo. Después de secar la capa orgánica, la evaporación del disolvente al vacío y la cristalización en acetato de etilo/hexano (2:3) dieron 38 g (0,19 mol) del compuesto deseado.

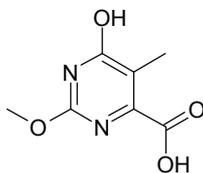
Intermedio 1d



- 25 Una suspensión de terc-butóxido sódico (3,9 g, 40,5 mmol) en 25 ml de etanol seco se añadió a una solución de oxalpropionato de dietilo (3,0 ml, 16,2 mmol) e hidrocloreuro de O-metilisourea (2,15 g, 19,5 mmol) en 25 ml de etanol seco y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la

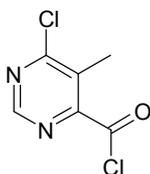
temperatura ambiente y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado (752 mg, 3,5 mmol).

Intermedio 1e



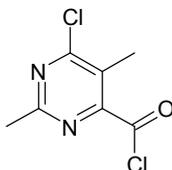
- 5 El Intermedio 1d (550 mg, 2,6 mmol) se disolvió en una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (3,0 ml, 12,0 mmol) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico concentrado para producir el producto deseado en forma de un precipitado (443 mg, 2,4 mmol).

Intermedio 2a



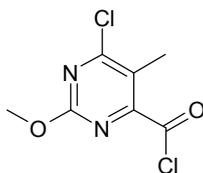
- 10 El Intermedio 1a (7,0 g, 45,4 mmol) se suspendió en 35 ml de cloruro de tionilo (0,45 mol), se añadieron 0,10 ml de DMF y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se obtuvieron 8,6 g (45 mmol) del producto deseado y se usaron en las siguientes etapas sin purificación adicional.

Intermedio 2b



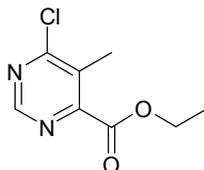
- 15 Se sintetizó de forma análoga al Intermedio 2a, partiendo del Intermedio 1b.

Intermedio 2c



Se sintetizó de forma análoga al Intermedio 2a, partiendo del Intermedio 1e.

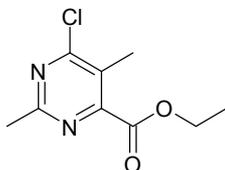
Intermedio 3a



- 20 Se suspendió carbonato potásico (43,34 g, 0,31 mol) en 350 ml de etanol seco. Se añadió lentamente una solución del Intermedio 2a (20 g, 0,10 mol) en 10 ml de diclorometano a 0°C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El carbonato potásico se retiró por filtración y el disolvente se retiró al

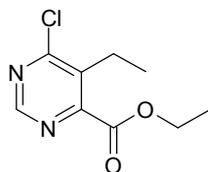
vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (BIOTAGE SP1; cartucho de gel de sílice: 65i; eluyente: diclorometano/acetato de etilo = 95/5%). Se obtuvieron 5,3 g (26 mmol) del compuesto deseado.

Intermedio 3b



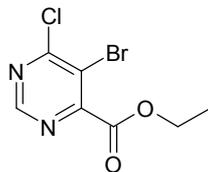
5 Se sintetizó de forma análoga al Intermedio 3a, partiendo del Intermedio 2b.

Intermedio 3c



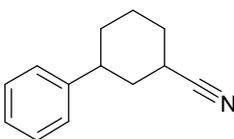
10 El Intermedio 1c (38 g, 0,19 mol) se añadió a una mezcla de pentacloruro de fosforo (40,3 g, 0,19 mol) en 240 ml de oxicluro de fósforo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que se observó una solución transparente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se purificó por destilación al vacío. Se obtuvieron 12 g (94,5 mmol) del compuesto deseado y se usó en las siguientes etapas sin purificación adicional.

Intermedio 3d



15 Se suspendió éster etílico del ácido 5-bromo-6-hidroxi-pirimidina-4-carboxílico (63 g, 0,26 mol) en 140 ml de oxicluro de fósforo. Se añadió pentacloruro de fósforo (54 g, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se suspendió y se agitó en hexano caliente (50°C); se formó un precipitado y se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío para obtener 64 g (243 mmol) del producto deseado que se usó en las siguientes etapas sin purificación adicional.

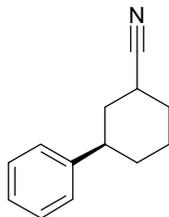
Intermedio 4a



20 Se agitaron 3-fenilciclohexanona (500 mg, 2,87 mmol) y 1-isocianometanosulfonil-4-metil-benceno (750 mg, 3,84 mmol) en 10 ml de 1,2-dimetoxietano a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de terc-butóxido potásico (650 mg, 5,79 mmol) en 10 ml de 1,2-dimetoxietano y 20 ml de terc-butanol, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua enfriada con hielo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío. Se obtuvieron 439 mg (2,3 mmol) del producto deseado.

25

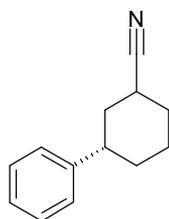
Intermedio 4b



Se sintetizó de forma análoga al Intermedio 4a, partiendo de (R)-3-Fenilciclohexanona.

GC/MS (método 3A) $R_t = 11,52$ min y $11,68$ min (mezcla diastereomérica)5 $[M]^+ = 185$

Intermedio 4c

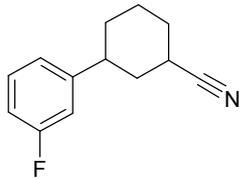
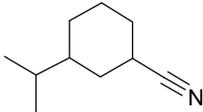
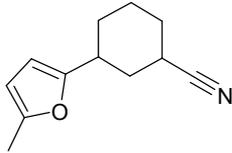
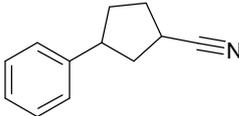
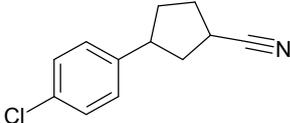
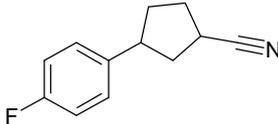


Se sintetizó de forma análoga al Intermedio 4a, partiendo de (S)-3-Fenilciclohexanona.

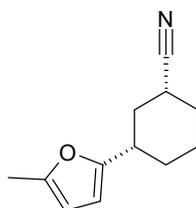
GC/MS (método 3A) $R_t = 11,50$ min y $11,65$ min (mezcla diastereomérica)10 $[M]^+ = 185$

Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga a los Intermedios 4a.

| Cetona de partida | Compuesto Intermedio | ESTRUCTURA |
|----------------------------------|----------------------|------------|
| 3-(4-Cloro-fenil)-ciclohexanona | 4d | |
| 3-(4-Fluoro-fenil)-ciclohexanona | 4e | |
| 3-(4-Metoxi-fenil)-ciclohexanona | 4f | |
| 3-(4-Metil-fenil)-ciclohexanona | 4g | |

| | | |
|--|-----------|---|
| 3-(3-Fluoro-fenil)- ciclohexanona | 4h |  |
| 3-isopropil-ciclohexanona | 4i |  |
| 3-(5-Metil-furan-2-il)- ciclohexanona | 4j |  |
| 3-Fenilciclopentanona | 4k |  |
| 3-(4-Cloro-fenil)- ciclopentanona | 4l |  |
| 3-(4-Fluoro-fenil)- ciclopentanona | 4m |  |

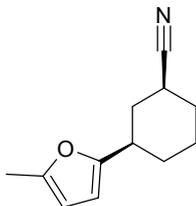
Intermedio 4n



5 El Intermedio 4j (400 mg, 2,11 mmol) se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1 cartucho 25 g; eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 99/1%). Se eluyeron 60 mg (0,22 mmol) del intermedio cis diastereoisoméricamente puro como una segunda fracción (estereoquímica relativa asignada por RMN).

GC/MS (método 3A) $R_t = 9,62$ min $[M]^+ = 189$

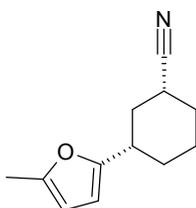
Intermedio 4o



El Intermedio 4n (120 mg, 4,22 mmol) se separó por HPLC semipreparativa quiral. Se obtuvieron 20 mg del intermedio 4o enantioméricamente puro (estereoquímica absoluta desconocida).

5 HPLC quiral (método 2I (isocrático)) $R_t = 6,94$ min

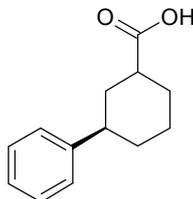
Intermedio 4p



La elución adicional de la columna dio 20 mg del intermedio 4p enantioméricamente puro (estereoquímica absoluta desconocida).

10 HPLC quiral (método 2I (isocrático)) $R_t = 7,27$

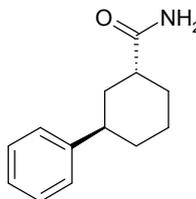
Intermedio 5



El Intermedio 4b (2,1 g, 11,28 mmol) se agitó a la temperatura de reflujo en 20 ml de ácido sulfúrico al 96% y 20 ml de agua durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, se trató con una solución acuosa al 30% de hidróxido sódico y hielo y se lavó con diclorometano. La fase de agua básica se trató con una solución acuosa al 37% de ácido clorhídrico. La solución acuosa ácida se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío. Se obtuvieron 1,85 g (9,1 mmol) del compuesto deseado en forma de una mezcla diastereomérica y se usó en las siguientes etapas sin purificación adicional.

15

Intermedio 6a



20

El Intermedio 5 (1,85 g, 9,06 mmol, mezcla de 2 diastereómeros) y trietilamina (2,02 ml, 14 mmol) se agitaron a 0°C en 10 ml de tetrahidrofurano. Se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de etilo (1,29 ml, 13,58 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Después, se añadieron gota a gota 10 ml de una solución acuosa al 30% de hidróxido de amonio, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió con diclorometano, se lavó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, se lavó con salmuera, se secó sobre

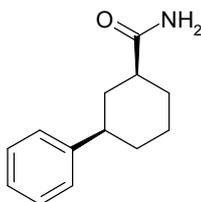
25

sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice Isolute de 70 g; eluyente: diclorometano/metanol = 99/1%) Se obtuvieron 145 mg (0,71 mmol) de amida del ácido (1R,3R)-3-fenil-ciclohexanocarboxílico diastereoisoméricamente pura (estereoquímica relativa asignada por RMN).

5 GC/MS (método 3A) $R_t = 12,88$ min

$[M]^+ = 203$

Intermedio 6b

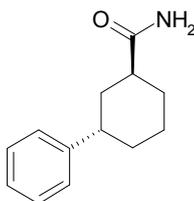


10 La elución adicional de la columna dio 230 mg (1,13 mmol) de la amida del ácido (1S,3R)-3-fenil-ciclohexanocarboxílico diastereoisoméricamente pura (estereoquímica relativa asignada por RMN).

GC/MS (método 3A) $R_t = 13,03$ min

$[M]^+ = 203$

Intermedio 6c



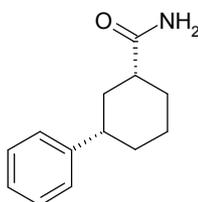
15 El Intermedio 4c (300 mg, 1,61 mmol) se agitó a la temperatura de reflujo en 2 ml de ácido sulfúrico al 96% y 2 ml de agua durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se trató con una solución acuosa al 30% de hidróxido sódico y hielo y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice Isolute de 20 g; eluyente: diclorometano/metanol = 99/1%) Se obtuvieron 37 mg (0,18 mmol) de la amida del ácido (1S,3S)-3-fenil-ciclohexanocarboxílico diastereoisoméricamente pura (estereoquímica relativa asignada por RMN).

20

GC/MS (método 3A) $R_t = 12,88$ min

$[M]^+ = 203$

Intermedio 6d

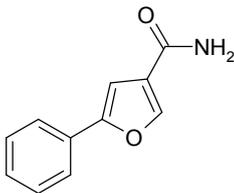


25 La elución adicional de la columna dio 40 mg de la amida del ácido (1R,3S)-3-fenil-ciclohexanocarboxílico diastereoisoméricamente pura (0,2 mmol) (estereoquímica relativa asignada por RMN).

GC/MS (método 3A) $R_t = 13,03$ min

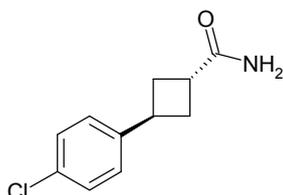
$[M]^+ = 203$

Intermedio 6e



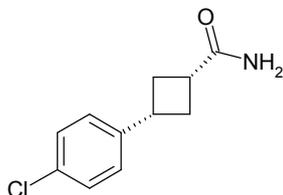
5 Se disolvieron ácido 5-bromo-3-furancarboxílico (1,0 g, 5,23 mmol), ácido fenilborónico (0,77 g, 6,28 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,21 g, 1,04 mmol) y una solución 2 M de carbonato sódico (6,28 ml, 12,57 mmol) en 12 ml de 1,2-dimetoxietano y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se trató con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico hasta alcanzar un valor de pH de 1. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El ácido carboxílico se obtuvo y se usó sin purificación adicional para la síntesis del intermedio 6e de forma análoga al intermedio 6a.

10 Intermedio 6f



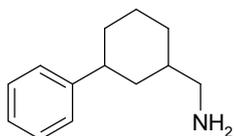
15 El Intermedio 6f se sintetizó de forma análoga al intermedio 6a, partiendo de ácido trans-3-(4-clorofenil)-ciclobutancarboxílico (preparado como se describe en la bibliografía para la preparación de ácido trans-3-fenil-ciclobutan-carboxílico: Wiberg, K.B.; Dailey, W.P.; Walker, F.H.; Waddell, S.T.; Crocker, L.S.; Newton, M. Journal of the American Chemical Society; **1985**, *107*, 7247 - 7257).

Intermedio 6g



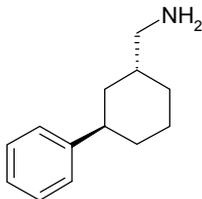
20 El Intermedio 6g se sintetizó de forma análoga al intermedio 6a, partiendo de ácido cis-3-(4-clorofenil)-ciclobutancarboxílico (preparado como se describe en la bibliografía para la preparación de ácido cis-3-fenil-ciclobutan-carboxílico: Wiberg, K.B.; Dailey, W.P.; Walker, F.H.; Waddell, S.T.; Crocker, L.S.; Newton, M. Journal of the American Chemical Society; **1985**, *107*, 7247 - 7257).

Intermedio 7a



25 El Intermedio 4a (390 mg, 2,10 mmol) y Níquel Raney (10 mg) en 10 ml de una solución 1 M de amoníaco en etanol se agitaron en una atmósfera de hidrógeno (4 bar) durante una noche. La mezcla de reacción se filtró en una capa de celite y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol/NH₃ (solución acuosa al 30%) = 95/5/0,1%) para obtener 217 mg (1,15 mmol) del producto deseado.

Intermedio 7b

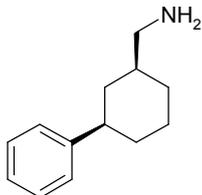


5 Se disolvieron 2,85 ml de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio (2,85 mmol) en tetrahidrofurano en 10 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota el intermedio 6a (145 mg, 0,71 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y después se inactivó con agua y hielo. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. Se obtuvieron 100 mg (0,55 mmol) del producto deseado.

GC/MS (método 3A) $R_t = 11,53$ min

10 $[M]^+ = 189$

Intermedio 7c

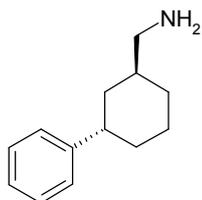


Se sintetizó de forma análoga al Intermedio 7b, partiendo del Intermedio 6b.

GC/MS (método 3A) $R_t = 11,47$ min

15 $[M]^+ = 189$

Intermedio 7d

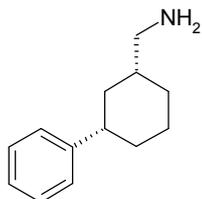


Se sintetizó de forma análoga al Intermedio 7b, partiendo del Intermedio 6c.

GC/MS (método 3A) $R_t = 11,53$ min

20 $[M]^+ = 189$

Intermedio 7e



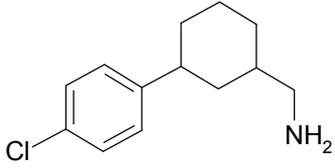
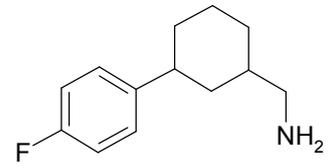
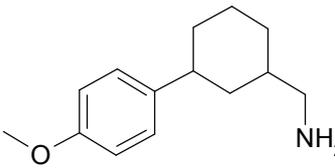
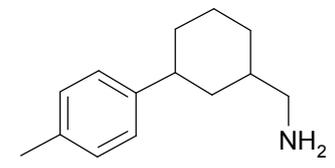
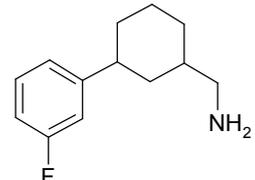
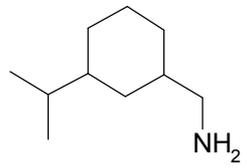
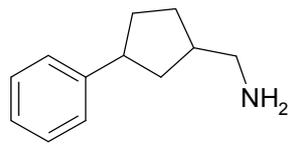
ES 2 551 557 T3

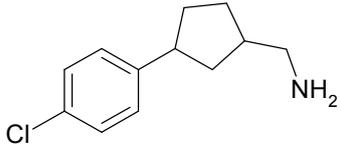
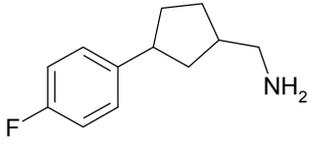
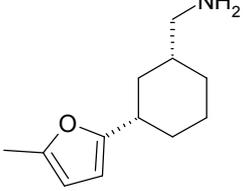
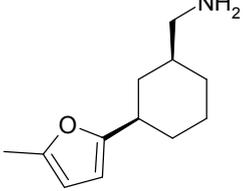
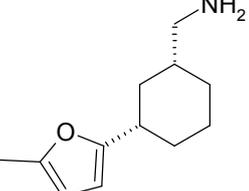
Se sintetizó de forma análoga al Intermedio 7b, partiendo del Intermedio 6d.

GC/MS (método 3A) $R_t = 13,03$ min

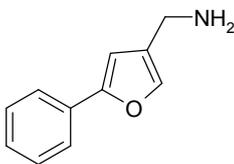
$[M]^+ = 189$

Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga al Intermedio 7a.

| Intermedio de Partida | Compuesto Intermedio | ESTRUCTURA |
|-----------------------|----------------------|---|
| 4d | 7f |  |
| 4e | 7g |  |
| 4f | 7h |  |
| 4g | 7i |  |
| 4h | 7j |  |
| 4i | 7k |  |
| 4k | 7l |  |

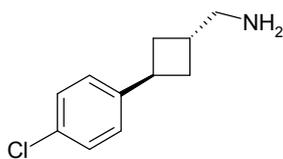
| | | |
|----|----|---|
| 4l | 7m |  |
| 4m | 7n |  |
| 4n | 7o |  |
| 4o | 7p |  |
| 4p | 7q |  |

Intermedio 7r



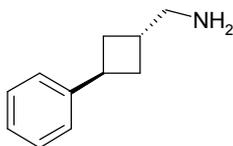
Se sintetizó de forma análoga al Intermedio 7b, partiendo del Intermedio 6e.

5 Intermedio 7s



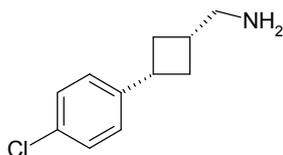
Se sintetizó de forma análoga al Intermedio 7b, partiendo del Intermedio 6f.

Intermedio 7t



Se obtuvo y se aisló como producto secundario en la preparación de Intermedio 7s

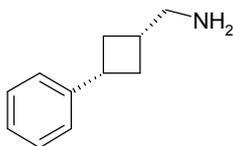
Intermedio 7u



5

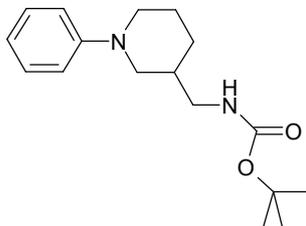
Se sintetizó de forma análoga al Intermedio 7b, partiendo del Intermedio 6g.

Intermedio 7v



Se obtuvo y se aisló como producto secundario en la preparación de Intermedio 7u.

10 Intermedio 8a

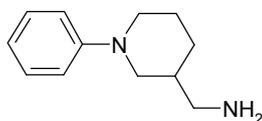


Se agitaron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (1,71 g, 1,87 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (2,32 g, 3,72 mmol) en 30 ml de tolueno durante 10 min en una atmósfera de argón.

15 Se añadieron éster terc-butílico del ácido piperidina-3-il-metil-carbámico (2 g, 9,33 mmol), bromobenceno (1,27 ml, 0,01 mol) y terc-butóxido sódico (1,43 g, 14,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el producto en bruto se disolvió en diclorometano y la fase orgánica se filtró en una capa de celite. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se disolvió en metanol y se cargó sobre un cartucho SCX (25 g). Después del lavado con metanol, el

20 producto se eluyó con una solución 2 M de amoníaco en metanol. Se obtuvieron 1,17 g (4,03 mmol) del producto deseado y se usaron en las siguientes etapas sin purificación adicional.

Intermedio 9a



25 A una solución del Intermedio 8a (1,1 g, 3,79 mmol) en 10 ml de 1,4-dioxano se le añadió gota a gota una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (15 ml, 60 mmol); y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

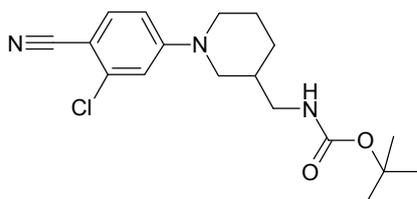
durante una noche antes de concentrarse al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de gel de sílice Isolute: 50 g; eluyente: diclorometano/metanol = 95/5%). Se obtuvieron 250 mg (1,31 mmol) del compuesto deseado.

Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga a los Intermedios 8a y 9a.

| Amina partida | de | Bromuro de partida | Intermedio | ESTRUCTURA | Intermedio | ESTRUCTURA |
|--|----|----------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| Éster terc-butílico del ácido (S)-1-pirrolidin-3-ilmetil-carbámico | | bromo-benceno | 8b | | 9b | |
| Éster terc-butílico del ácido (R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-carbámico | | bromo-benceno | 8c | | 9c | |
| Éster terc-butílico del ácido piperidina-3-il-metil-carbámico | | 1-bromo-4-trifluorometil-benceno | 8d | | 9d | |

5

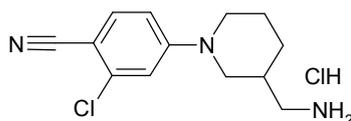
Intermedio 10



10

Se disolvieron éster terc-butílico del ácido piperidina-3-il-metil-carbámico (100 mg, 0,47 mmol), 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (72,5 mg, 0,47 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,160 ml, 1,23 mmol) en 10 ml de DMF y la mezcla de reacción se agitó a 125°C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de gel de sílice Isolute: 5 g; eluyente: acetato de etilo). Se obtuvieron 125 mg (0,36 mmol) del compuesto deseado.

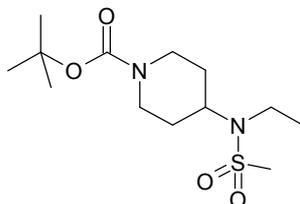
Intermedio 11



15

A una solución del Intermedio 10 (125 mg, 0,36 mmol) en 5 ml de 1,4-dioxano se le añadió gota a gota una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (0,12 ml, 480 mmol); y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de concentrarse al vacío. Se obtuvieron 102 mg (0,36 mmol) del compuesto deseado.

Intermedio 12

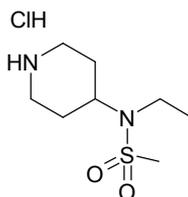


5 Una solución de éster terc-butílico del ácido 4-metanosulfonilamino-piperidina-1-carboxílico (500 mg; 1,79 mmol) en 5 ml de acetonitrilo se enfrió a -5°C , se añadieron yodoetano (308 mg, 1,79 mmol) e hidruro sódico (96 mg, 3,59 mmol); la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 72 h.

La mezcla de reacción se concentró al vacío; y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después con agua.

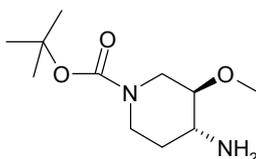
10 La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de gel de sílice Isolute: 10 g, eluyente: diclorometano) para obtener 332 mg (1,1 mmol) del compuesto deseado.

Intermedio 13



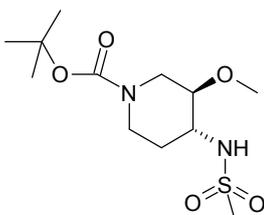
15 A una solución del intermedio 12 (330 mg, 1,1 mmol) en 20 ml de 1,4-dioxano se le añadió gota a gota una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4,06 ml, 16 mmol); y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener 262 mg (1,1 mmol) del compuesto deseado.

Intermedio 14



20 Se disolvieron éster terc-butílico del ácido trans-4-azido-3-metoxi-piperidina-1-carboxílico (1,6 g, 6,24 mmol), Pd al 10%/C (200 mg) y ácido acético (1,6 ml) en 25 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (4 bar) durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró en una capa de celite y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1 cartucho 65i, eluyente: diclorometano/metanol = 95/5%). Se obtuvieron 900 mg (3,91 mol) del compuesto deseado.

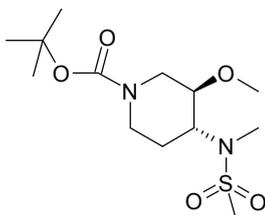
Intermedio 15a



25 El Intermedio 14 (900 mg, 3,91 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,86 ml, 5 mmol) se disolvieron en 25 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,33 ml, 4,30 mmol).

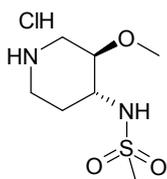
La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 min y después se añadió agua. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de gel de sílice Isolute: 10 g, eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/50%). Se obtuvieron 170 mg (0,55 mol) del compuesto deseado.

5 Intermedio 15b



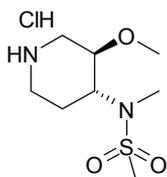
- 10 El Intermedio 15a (350 mg, 1,13 mmol) y carbonato potásico (157 mg, 1,13 mmol) se disolvieron y se agitaron en 15 ml de acetonitrilo. Se añadió gota a gota una solución de yodometano (0,071 ml, 1,13 mmol) en 5 ml de acetonitrilo y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. Se obtuvieron 300 mg (0,93 mmol) del compuesto deseado y se usó en las siguientes etapas sin purificación adicional.

Intermedio 16a



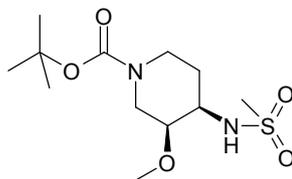
- 15 El Intermedio 15a (170 mg, 0,55 mmol) en 2 ml de 1,4-dioxano se agitó a 10°C. Se añadió gota a gota una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (8 ml, 32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener 115 mg (0,55 mmol) del compuesto deseado.

Intermedio 16b



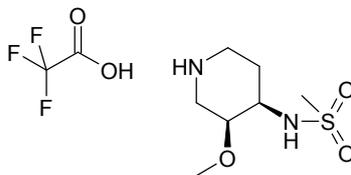
- 20 Se sintetizó de forma análoga al Intermedio 16a, partiendo del Intermedio 15b.

Intermedio 17



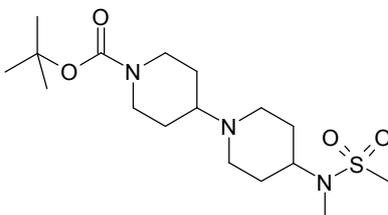
Se sintetizó de forma análoga al Intermedio 15a, partiendo de éster terc-butílico del ácido (3S,4R)-4-amino-3-metoxi-piperidina-1-carboxílico.

Intermedio 18



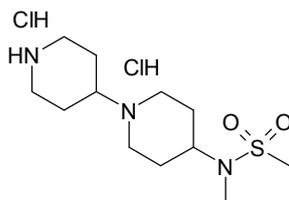
- 5 El Intermedio 17a (660 mg, 2,14 mmol) en 10 ml de 1,4-dioxano se agitó a 10°C. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2 ml, 26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener 600 mg (1,86 mmol) del compuesto deseado, que usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 19a



- 10 Se suspendió hidrocloreto de N-metil-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida (11 g, 47,91 mmol) en 200 ml de 1,2-dicloroetano, se añadieron N,N-diisopropiletilamina (17,12 ml, 96,17 mmol) y 1-(terc-butoxicarbonil)-piperidin-4-ona (9,58 g, 48,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (12,23 g, 57,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico.
- 15 La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (BIOTAGE SP1; cartucho de gel de sílice: 65i; eluyente: acetato de etilo/metanol = 50/50%) para obtener 7,2 g (19,2 mmol) del compuesto deseado.

Intermedio 20a



- 20 El Intermedio 19a (7,2 g, 19,2 mmol) se suspendió en 20 ml de 1,4-dioxano y se añadió gota a gota una solución 4 M de ácido clorhídrico (48 ml, 192 mmol) en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se obtuvieron 6,3 g (18 mmol) del compuesto deseado.

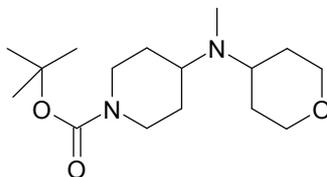
Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga a los Intermedios 19a y 20a.

| Cetona de partida | Amina de partida | Intermedio de Carbamato | ESTRUCTURA | Intermedio de Diamino | ESTRUCTURA |
|---|---|-------------------------|------------|-----------------------|------------|
| 1-(terc-butoxicarb onil)-4-oxo-piperidina | Metil-piperidin-4-il-amida del ácido etanosulfónico | 19b | | 20b | |
| 1-(terc-butoxicarb onil)-4-oxopiperidina | (R)-N-Pirrolidin-3-il-metanosul fonamida | 19c | | 20c | |
| 1-(terc-butoxicarb onil)-4-oxopiperidina | (S)-N-Pirrolidin-3-il-metanosul fonamida | 19d | | 20d | |
| 1-(terc-butoxicarb onil)-4-oxo-piperidina | piperidin-4-il-amida del ácido etanosulfónico | 19e | | 20e | |

| | | | | | |
|---|---|------------|--|------------|--|
| 1-(terc-butoxicarb onil)-4-oxopiperid ina | Metil amida del ácido piperidina-4-carboxílico | 19f | | 20f | |
| 1-(terc-butoxicarb onil)-4-oxopiperid ina | Metil amida del ácido piperidina-4-sulfónico | 19g | | 20g | |
| 1-(terc-butoxicarb onil)-4-oxopiperid ina | Metilamid a del ácido (R)-pirrolidina-3-carboxílico | 19h | | 20h | |
| 1-(terc-butoxicarb onil)-4-oxo-piperidina | Metilamid a del ácido (S)-pirrolidina-3-carboxílico | 19i | | 20i | |
| 1-(terc-butoxicarb onil)-4-oxopiperid ina | Amida del ácido (S)-pirrolidina-3-carboxílico | 19j | | 20j | |
| 1-(terc-butoxicarb onil)-4-oxopiperid ina | 16a | 19k | | 20k | |
| 1-(terc-butoxicarb onil)-4-oxopiperid ina | Amida del ácido (R)-pirrolidina-3-carboxílico | 19l | | 20l | |

| | | | | | |
|---|-----|------|--|------|--|
| 1-(terc-butoxicarbonyl)-4-oxopiperidina | 47b | 19lf | | 20lf | |
| 1-(terc-butoxicarbonyl)-4-oxopiperidina | 47c | 19lg | | 20lg | |

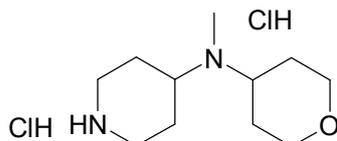
Intermedio 19la



5 Se suspendió éster terc-butílico del ácido 4-metilamino-piperidina-1-carboxílico (500 mg, 1,87 mmol) en 10 ml de 1,2-dicloroetano. Se añadió tetrahidro-piran-4-ona (0,17 ml, 1,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (593 mg, 2,80 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico.

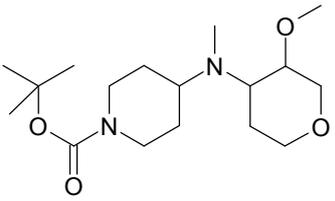
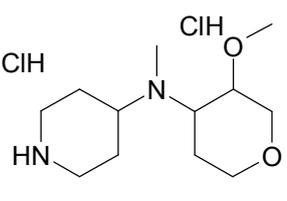
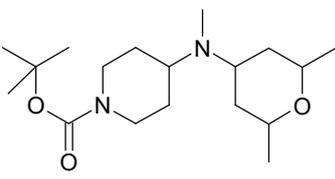
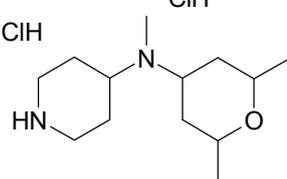
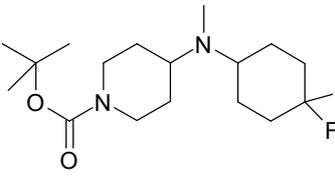
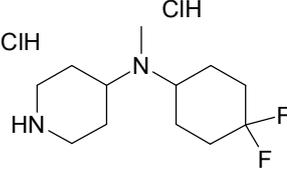
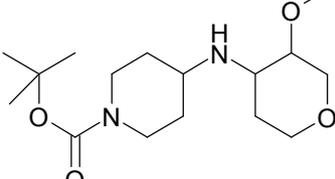
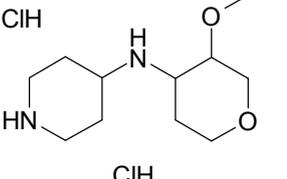
10 La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de gel sílice Isolute de 10 g; eluyente: diclorometano/metanol = 94/6%). Se obtuvieron 240 mg (0,80 mmol) del compuesto deseado.

Intermedio 20la

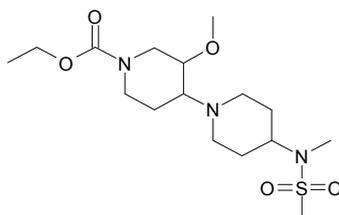


15 El Intermedio 19la (240 mg, 0,80 mmol) se suspendió en 10 ml de 1,4-dioxano y se añadió gota a gota una solución 4 M de ácido clorhídrico (2,0 ml, 8,0 mmol) en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se obtuvieron 200 mg (0,74 mmol) del compuesto deseado.

Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga a los Intermedios 19la y 20la.

| Amina de partida | Cetona de partida | de Intermedio Carbamato | ESTRUCTURA | de Intermedio Amino | ESTRUCTURA |
|---|-----------------------------------|-------------------------|---|---------------------|---|
| Éster terciario del ácido 4-metilamino-piperidina-1-carboxílico | 3-Metoxi-tetrahidropiran-4-ona | 19 lb |  | 20 lb |  |
| Éster terciario del ácido 4-metilamino-piperidina-1-carboxílico | 2,6-dimetil-tetrahidropiran-4-ona | 19 lc |  | 20 lc |  |
| Éster terciario del ácido 4-metilamino-piperidina-1-carboxílico | 4,4-difluorociclohexanona | 19 ld |  | 20 ld |  |
| Éster terciario del ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico | 3-Metoxi-tetrahidropiran-4-ona | 19 le |  | 20 le |  |

Intermedio 19m



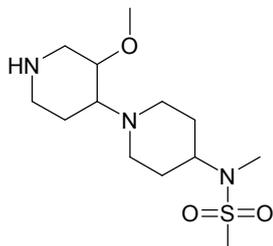
5

Se suspendió hidrocloreto de N-metil-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida (1,13 g, 4,95 mmol) en 10 ml de 1,2-dicloroetano, se añadieron N,N-diisopropiletilamina (2,6 ml, 14,9 mmol) y N-carbetoxi-3-metoxi-piperidin-4-ona (1 g, 4,95 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (3,16 g, 14,85 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico.

10

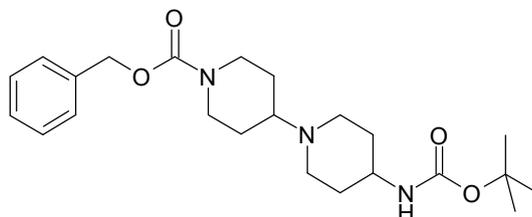
La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. Se obtuvieron 1,5 g (3,97 mmol) del compuesto deseado y se usaron sin purificación adicional.

Intermedio 20m



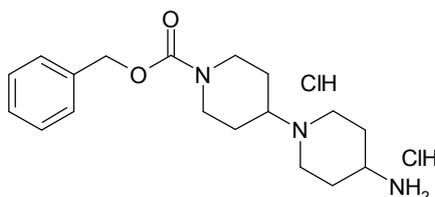
- 5 El Intermedio 19m (1,5 g, 3,97 mmol) e hidróxido potásico (4,46 g, 7,94 mmol) se suspendieron en 25 ml de etanol y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se cargó en un cartucho SCX (25 g) eluyendo con una solución 2 M de amoníaco en metanol. Se obtuvieron 1,2 g (3,97 mmol) del compuesto deseado.

Intermedio 21



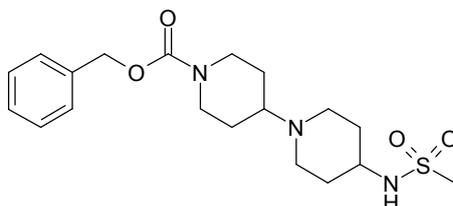
- 10 Se disolvieron éster terc-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico (6 g, 30 mmol) y 1-(benciloxicarbonil)-4-oxopiperidina (9,6 g, 48 mmol) en 50 ml de diclorometano y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min; se añadió triacetoxiborohidruro sódico (12,23 g, 57,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se trató con éter isopropílico/acetona y el precipitado obtenido se retiró por filtración. Se obtuvieron 8,4 g (20 mmol) del producto deseado.

Intermedio 22



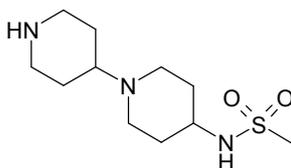
- 20 A una solución del intermedio 21 (8,4 g, 20 mmol) en 150 ml de 1,4-dioxano enfriada previamente a 0°C se le añadieron gota a gota 12,6 ml (50 mmol) de una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano; la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante una noche. El sólido precipitado de la mezcla de reacción se retiró por filtración y se secó a 50°C al vacío para obtener 6 g (15 mmol) del compuesto deseado.

25 Intermedio 23



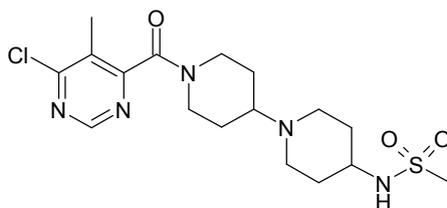
- 5 El Intermedio 22 (6,0 g, 15 mmol) se suspendió en 55 ml de diclorometano; se añadió trietilamina (6,43 ml, 46 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agitó a esa temperatura durante 30 min. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,43 ml, 18 mmol) en 5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h; después, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se trató con éter diisopropílico y el precipitado se retiró por filtración y se secó. Se obtuvieron 5 g (13 mmol) del producto deseado.

Intermedio 24



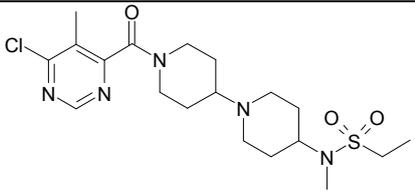
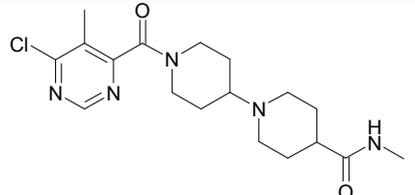
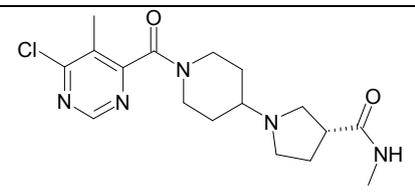
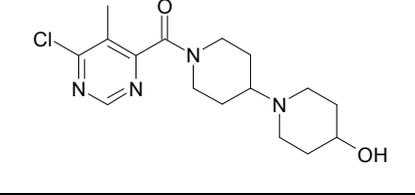
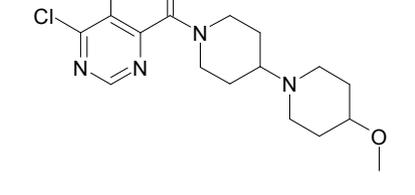
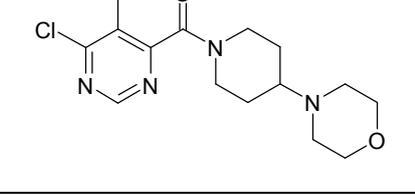
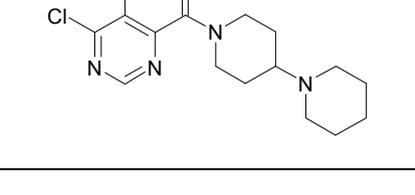
- 10 El Intermedio 23 (5 g, 13 mmol) se disolvió en 50 ml de metanol; se añadieron en secuencia ácido acético (1,5 ml, 25,3 mmol) y Pd al 10%/C (500 mg) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (3 bar) a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se filtró en una capa de celite y la fase orgánica se cargó en un cartucho SCX (10 g). Después del lavado con metanol, el compuesto deseado se eluyó con una solución 2 M de amoníaco en metanol. Se obtuvieron 3,7 g (4,6 mmol) del compuesto del título.

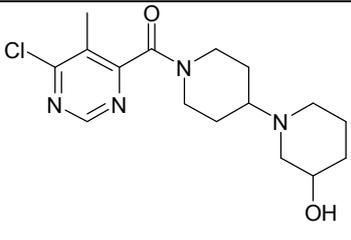
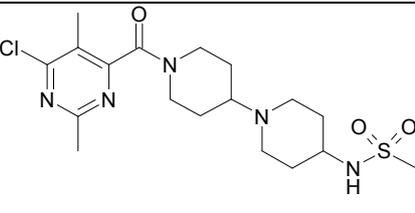
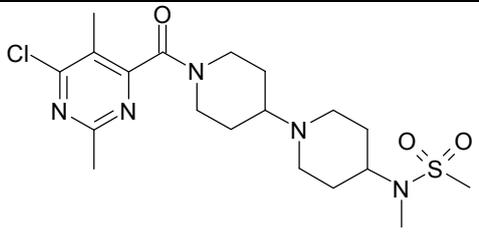
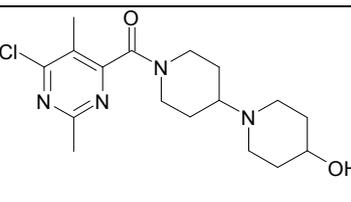
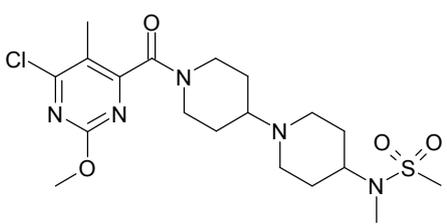
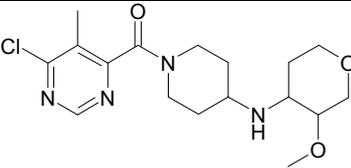
15 Intermedio 25a



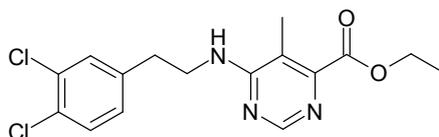
- 20 El Intermedio 24 (1,1 g, 4,21 mmol) se suspendió en 20 ml de diclorometano seco, se añadieron N,N-diisopropiletilamina (1,47 ml, 8,42 mmol) y DMF (137 µl, 1,67 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota el Intermedio 2a (812 mg, 4,21 mmol) en 5 ml de diclorometano y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h; la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de gel de sílice Isolute: 10 g; eluyente: diclorometano/metanol = 95/5%). Se obtuvieron 1,0 g (2,41 mmol) del compuesto del título.
- 25 Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga al Intermedio 25a.

| Intermedio Núcleo | Intermedio de Piperidina | Intermedio de Cloro-pirimidina | ESTRUCTURA |
|-------------------|--------------------------|--------------------------------|------------|
| 2a | 20a | 25b | |

| | | | |
|-----------|--------------------------------|-------------|--|
| 2a | 20b | 25c |  |
| 2a | 20f | 25d |  |
| 2a | 20h | 25e |  |
| 2a | [1,4']-Bi-piperidinil-4-ol | 25f |  |
| 2a | 4-Metoxi-[1,4']bi-piperidinilo | 25 g |  |
| 2a | 4-Piperidin-4-il-morfolina | 25h |  |
| 2a | [1,4']Bi-piperidinilo | 25i |  |

| | | | |
|-----------|----------------------------|------------|--|
| 2a | [1,4']-Bi-piperidinil-3-ol | 25j |  |
| 2b | 24 | 25k |  |
| 2b | 20a | 25l |  |
| 2b | [1,4']-Bi-piperidinil-4-ol | 25m |  |
| 2c | 20a | 25n |  |
| 2a | 20le | 25o |  |

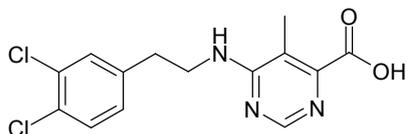
Intermedio 26a



5 El Intermedio 3a (10 g, 49,35 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (17 ml, 99 mmol) se disolvieron en 20 ml de DMF seca; se añadió 2-(3,4-dicloro-fenil)-etilamina (9,57 g, 49,35 mmol) en 10 ml de DMF seca y la mezcla de reacción se

agitó a 90°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano; la fase orgánica se concentró al vacío, el producto en bruto se suspendió y se agitó en éter dietílico y el precipitado se retiró por filtración y se secó. Se obtuvieron 10,2 g (28,8 mmol) del compuesto deseado.

5 Intermedio 27a

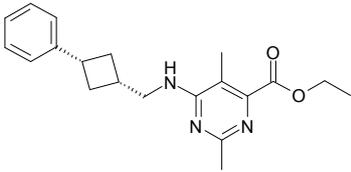
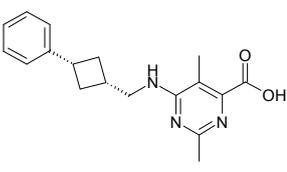


10 El Intermedio 26a (10,0 g, 28,25 mmol) se disolvió en 70 ml de etanol y se añadió una solución de LiOH (3,52 g, 83,88 mmol) en 70 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 hora, se concentró al vacío, la solución acuosa restante se acidificó con 20 ml de una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano; y el precipitado formado se retiró por filtración y se secó. Se obtuvieron 8,6 g (26,37 mmol) del producto deseado.

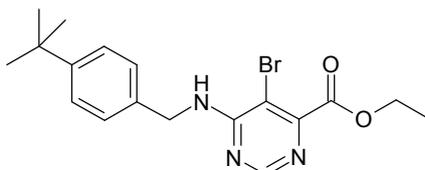
Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga a los Intermedios 26a y 27a.

| Intermedio Núcleo | Amina | de Intermedio Éster | ESTRUCTURA | Intermedio Ácido | ESTRUCTURA |
|-------------------|---------------------------------|---------------------|------------|------------------|------------|
| 3a | 3,4-Dicloro-bencil-amina | 26b | | 27b | |
| 3a | 4-terc-butil-bencil-amina | 26c | | 27c | |
| 3a | bifenil-3-ilmetan-amina | 26d | | 27d | |
| 3b | 4-terc-butil-bencil-amina | 26e | | 27e | |
| 3c | 2-(3,4-dicloro-fenil)-etilamina | 26f | | 27f | |

| | | | | | |
|-----------|------------------------------|-------------|--|-------------|--|
| 3c | bifenil-3-il- metan-amina | 26g | | 27g | |
| 3d | bifenil-3-il- metan-amina | 26h | | 27h | |
| 3a | Intermedio 7c | 26ha | | 27ha | |
| 3d | Intermedio 7c | 26hb | | 27hb | |
| 3a | Intermedio 7p | 26hc | | 27hc | |
| 3a | Intermedio 7q | 26hd | | 27hd | |
| 3a | Intermedio 7t | 26he | | 27he | |
| 3a | Intermedio 7v | 26hf | | 27hf | |
| 3b | Intermedio 7t | 26hr | | 27hr | |

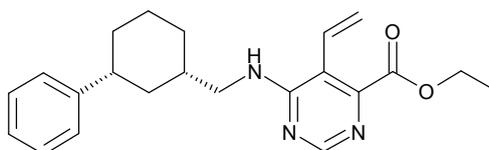
| | | | | | |
|-----------|---------------|-------------|---|-------------|---|
| 3b | Intermedio 7v | 26hs |  | 27hs |  |
|-----------|---------------|-------------|---|-------------|---|

Intermedio 26i



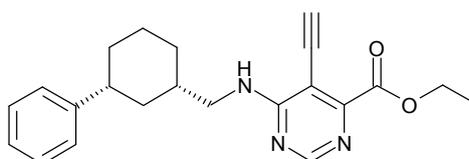
- 5 El Intermedio 3d (2 g, 7,53 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,97 ml, 11,3 mmol) se disolvieron en 15 ml de DMF seca; se añadió 4-terc-butil-bencilamina (1,6 ml, 9,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano; la fase orgánica se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (BIOTAGE SP1; cartucho de gel de sílice: 65i; eluyente: hexano/acetato de etilo = 70/30%). Se obtuvieron 1,5 g (3,82 mmol) del compuesto deseado.

10 Intermedio 26ib



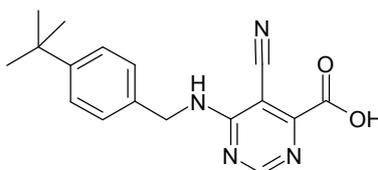
- 15 El Intermedio 26hb (75 mg, 179 μ mol), tributil(vinil)estaño (200 μ l, 685 μ mol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (13 mg, 18 μ mol) se añadieron a 3 ml de 1,2-dicloroetano. La mezcla de reacción se calentó en el microondas durante 4 h a 120°C. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado (56 mg, 117 mmol).

Intermedio 26ic



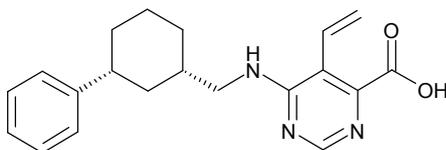
Se sintetizó de forma análoga al intermedio 26ib, partiendo del intermedio 26hb y tributil(etinil)estaño.

Intermedio 27i



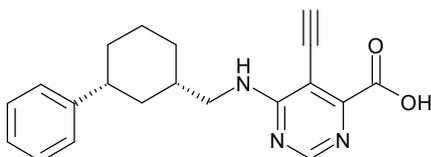
- 20 El Intermedio 26i (500 mg, 1,27 mmol) y CuCN (114 mg, 1,27 mmol) se disolvieron en 5 ml de DMA y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. Se obtuvieron 30 mg (0,1 mmol) del producto en bruto y se usaron en la siguiente etapa sin purificación.

Intermedio 27ib



Se sintetizó de forma análoga a 27a partiendo del intermedio 26ib.

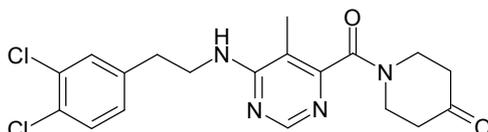
Intermedio 27ic



5

Se sintetizó de forma análoga a 27a partiendo del intermedio 26ic.

Intermedio 28a



10 El Intermedio 27a (4 g, 12,14 mmol), TBTU (3,9 g, 12,14 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (5,34 ml, 30,35 mmol) se disolvieron en 25 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 min; después, se añadió hidrocloreuro de piperidin-4-ona (1,66 g, 12,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se disolvió en diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (BIOTAGE SP1; cartucho de gel de sílice: 65i; eluyente: diclorometano/metanol = 95/5%). Se obtuvieron 2,2 g (5,4 mmol) del compuesto deseado.

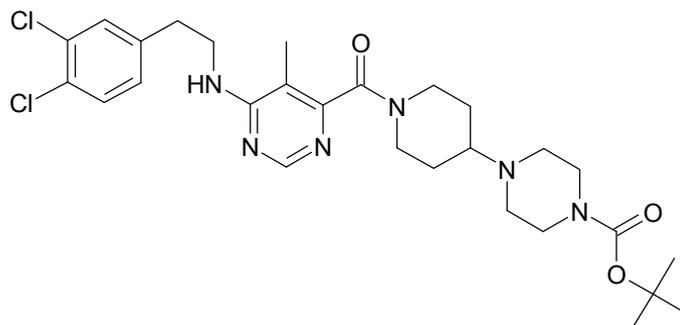
15

Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga al intermedio 28a.

| Intermedio Ácido | Amina | Compuesto Intermedio | ESTRUCTURA |
|------------------|-----------------|----------------------|------------|
| 27b | Piperidin-4-ona | 28b | |
| 27c | Piperidin-4-ona | 28c | |
| 27d | Piperidin-4-ona | 28d | |

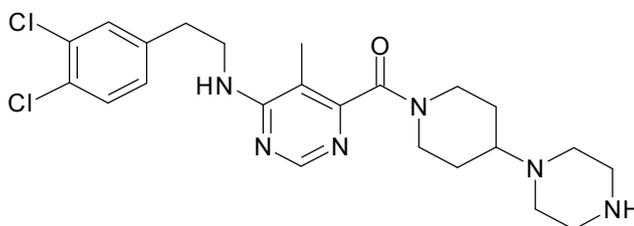
| | | | |
|------------|-----------------|-------------|--|
| 27g | Piperidin-4-ona | 28e | |
| 27c | Azepan-4-ona | 28f | |
| 27e | Piperidin-4-ona | 28 g | |

Intermedio 29



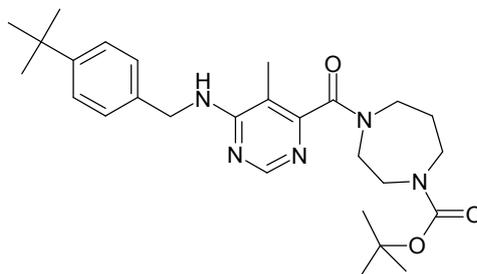
- 5 El Intermedio 28a (500 mg, 1,22 mmol), éster terc-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico (228 mg, 1,23 mmol) y complejo de 2-picolina borano (131,3 mg, 1,22 mmol) en 15 ml de metanol se agitaron a temperatura ambiente durante 72 h; la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se disolvió en diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de gel de sílice Isolute: 20 g; eluyente: diclorometano/metanol = 98/2%). Se obtuvieron 280 mg (0,48 mmol) del compuesto deseado.

10 Intermedio 30



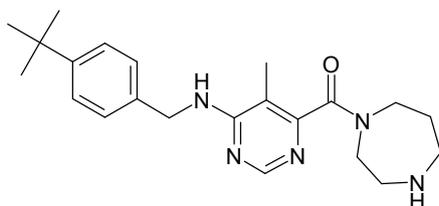
El Intermedio 29 (280 mg, 0,48 mmol) se disolvió en 6 ml de 1,4-dioxano; se añadieron gota a gota 4 ml (16 mmol) de una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se concentró al vacío. Se obtuvieron 240 mg (0,46 mmol) del compuesto deseado.

Intermedio 31



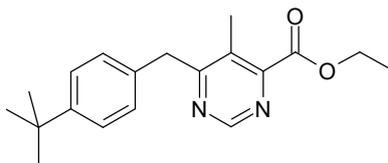
5 El Intermedio 27c (500 mg, 1,67 mmol), TBTU (643 mg, 2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,29 ml, 1,67 mmol) se disolvieron en 5 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 min; después, se añadió éster terc-butílico del ácido [1,4]diazepan-1-carboxílico (334 mg, 1,67 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se suspendió en éter diisopropílico y se agitó y el sólido obtenido se filtró y se secó. Se obtuvieron 700 mg (1,45 mmol) del compuesto deseado.

10 Intermedio 32



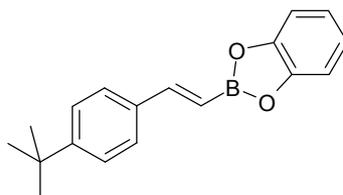
15 El Intermedio 31 (600 mg; 1,24 mmol) se suspendió en 5 ml de éter dietílico, se añadieron gota a gota 5 ml de una solución 1 M de ácido clorhídrico en éter dietílico y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se concentró al vacío y el producto en bruto se cargó en un cartucho SCX (10 g) eluyendo con una solución 2 M de amoniaco en metanol. Se obtuvieron 470 mg (1,23 mmol) del compuesto del título.

Intermedio 33



20 El Intermedio 3a (1,5 g, 7,47 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (143,9 mg, 0,12 mmol) se suspendieron en 40 ml de tolueno en atmósfera de nitrógeno; se añadió gota a gota bromuro de 4-terc-butil-bencilcinc (29,9 ml, 15 mmol) y después la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 8 h. Se añadieron 5 ml de metanol, 40 ml de agua y 100 ml de diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna Biotage 40M+; eluyente: diclorometano/acetato de etilo = 95/5%). Se obtuvieron 230 mg (0,74 mmol) del compuesto deseado.

Intermedio 34

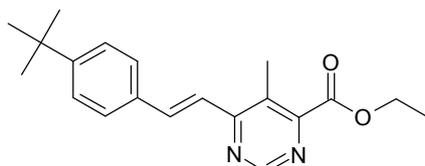


25

A una solución de 4-terc-butilfenilacetileno (5 ml, 28 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano seco en atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución de catecolborano (3,41 ml, 31 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h y después se concentró al vacío; y el producto en bruto obtenido se disolvió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico.

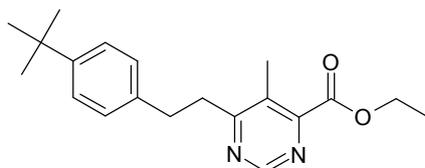
- 5 La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna Biotage 40M+; eluyente: diclorometano/acetato de etilo = 95/5%). Se obtuvieron 230 mg (0,82 mmol) del compuesto deseado.

Intermedio 35



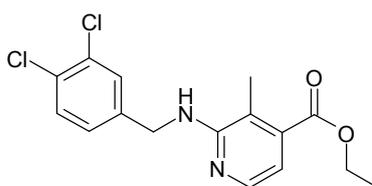
- 10 El Intermedio 3a (600 mg, 3 mmol), el intermedio 34 y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (347 mg, 0,3 mmol) se disolvieron en 3,6 ml de una solución acuosa 2 M de carbonato sódico y 40 ml de 1,2 dimetoxietano. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante una noche. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna Biotage 40M+; eluyente: diclorometano/acetato de etilo = 95/5%).
- 15 Se obtuvieron 550 mg (1,60 mmol) del compuesto deseado.

Intermedio 36



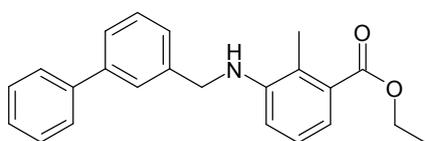
- El Intermedio 35 (250 mg, 0,77 mmol) se disolvió en 5 ml de etanol y 5 ml de tetrahidrofurano. Se añadió Pd/C (35 mg) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró en una capa de celite y se concentró al vacío. Se obtuvieron 170 mg (0,52 mmol) del compuesto deseado.
- 20

Intermedio 37



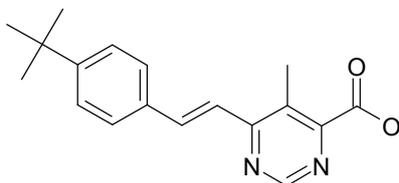
- Se disolvieron acetato de paladio (170 mg, 0,75 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (936 mg, 1,5 mmol) en 25 ml de 1,4-dioxano y la mezcla se agitó a 40°C durante 30 minutos. Se añadieron éster etílico del ácido 2-cloro-3-metilpiridina-4-carboxílico (500 mg, 2,5 mmol), 3,4-diclorobencilamina (680 mg, 5 mmol) y carbonato de cesio (715,5 mg, 3,76 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h. El disolvente se concentró al vacío y el producto en bruto se cargó en un cartucho SCX (10 g) eluyendo con una solución 2 M de amoníaco en metanol. El disolvente se concentró al vacío y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna Biotage 25M+; eluyente: acetato de etilo). Se obtuvieron 250 mg (0,73 mmol) del compuesto deseado.
- 25
- 30

Intermedio 38



Se mezclaron 3-(bromometil)bifenilo (150 mg, 0,58 mmol), carbonato sódico (188 mg, 1,75 mmol) y éster etílico del ácido 3-amino-2-metil-benzoico (0,1 ml, 0,58 mmol) en 2 ml de DMF y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. Después, el disolvente se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Se obtuvieron 131 mg (0,37 mmol) del compuesto deseado.

5 Intermedio 39a

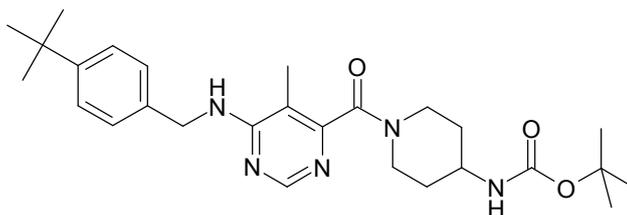


10 El Intermedio 35 (300 mg, 0,92 mmol) se disolvió en 4 ml de etanol y 4 ml de agua. Se añadió hidróxido de litio (194 mg, 4,7 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 h, se concentró al vacío, la solución acuosa restante se acidificó con 10 ml de una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano y se extrajo con diclorometano; y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío. Se obtuvieron 250 mg (0,84 mmol) del producto deseado.

Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga al intermedio 39a.

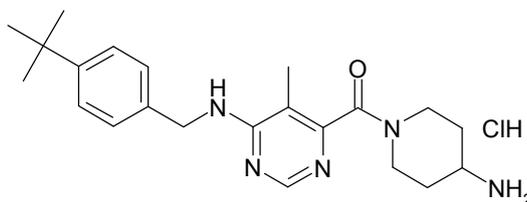
| Intermedio Éster | de | Intermedio Ácido | ESTRUCTURA |
|------------------|----|------------------|------------|
| 33 | | 39b | |
| 36 | | 39c | |
| 37 | | 39d | |
| 38 | | 39e | |

Intermedio 40a



5 El Intermedio 27c (660 mg, 2,20 mmol), TBTU (849 mg, 2,65 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,57 ml, 3,31 mmol) se disolvieron en 25 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 min; después, se añadió éster terc-butílico del ácido piperidin 4-il carbámico (441 mg, 2,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna Biotage SNAP de 50 g; eluyente: diclorometano/metanol = 90/10%). Se obtuvieron 990 mg (2,05 mmol) del compuesto deseado.

Intermedio 41a



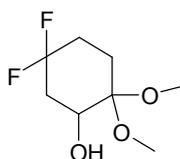
15 El Intermedio 40a (990 mg, 2,05 mmol) se suspendió en 50 ml de 1,4-dioxano y se añadió gota a gota una solución 4 M de ácido clorhídrico (8,5 ml, 34 mmol) en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se obtuvieron 780 mg (18 mmol) del compuesto deseado.

Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga a los Intermedios 40a y 41a.

| Ácido de partida | Amina de partida | de Intermedio Carbamato | ESTRUCTURA | Intermedio de Amina | ESTRUCTURA |
|------------------|--|-------------------------|------------|---------------------|------------|
| Intermedio 27ha | éster terc-butílico del ácido piperidin-4-il carbámico | 40b | | 41b | |

Intermedio 42

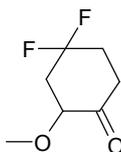
5



10

Se disolvieron 4,4-difluorociclohexanona (500 mg, 3,73 mmol) e hidróxido potásico (502 mg, 8,95 mmol) en 10 ml de metanol. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una solución de yodo (1,04 g, 4,10 mmol) en 20 ml de metanol durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró al vacío. El producto en bruto se agitó en 10 ml de diclorometano y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y se obtuvieron 480 mg del producto deseado (2,45 mmol) en forma de un aceite.

Intermedio 43

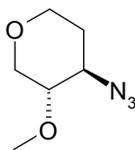


15

Se suspendió hidruro sódico (196 mg, 4,89 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una solución del Intermedio 42 (480 mg, 4,45 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y después se añadió yodometano (0,305 ml, 4,89 mmol). La mezcla

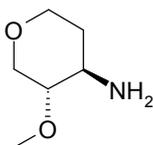
de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron 0,1 ml de una solución acuosa al 37% de ácido clorhídrico y 0,1 ml de agua y después se añadieron 0,3 ml más de una solución acuosa al 37% de ácido clorhídrico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se obtuvieron 400 mg (2,44 mmol) del producto deseado en forma de un aceite.

5 Intermedio 44



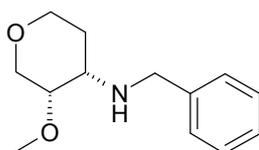
10 Se disolvió yodometano (3,48 ml, 55,88 mmol) en 250 ml de tetrahidrofurano, la mezcla de reacción se agitó a 0°C en atmósfera de nitrógeno y se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 2,23 mg, 5,88 mmol). Después de 15 minutos, se añadió trans-4-azido-tetrahidropiran-3-ol (4,0 g, 27,94 mmol), se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadieron 50 ml de agua y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna Biotage SNAP de 100 g; eluyente: diclorometano/acetato de etilo = 80/20%). Se obtuvieron 200 mg (1,27 mmol) del regioisómero deseado en forma del racemato trans (configuración relativa asignada por RMN).

15 Intermedio 45



20 El Intermedio 44 (200 mg, 1,27 mmol) se disolvió en 250 ml de metanol, se añadió Pd/C (50 mg) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (4 bar) durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró en una capa de celite y la fase orgánica se concentró al vacío. Se obtuvieron 110 mg (0,84 mmol) del producto deseado en forma del racemato trans.

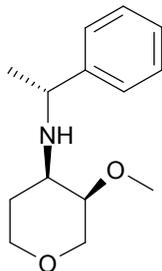
Intermedio 46a



25 Se suspendieron 3-metoxi-tetrahidro-piran-4-ona (500 mg, 3,84 mmol), bencilamina (0,42 ml, 3,84 mmol) y Níquel Raney (100 mg) en 20 ml de etanol seco y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (4,5 bar) durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró en una capa de celite y la fase orgánica se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se disolvió en 10 ml de metanol y se cargó en un cartucho SCX (10 g) eluyendo con una solución 2 M de amoniaco en metanol. El disolvente se concentró al vacío y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho Isolute de 10 g; eluyente: diclorometano/metanol = 96/4%). Se obtuvieron 163 mg (0,73 mmol) del producto deseado en forma del racemato cis (configuración relativa asignada por RMN).

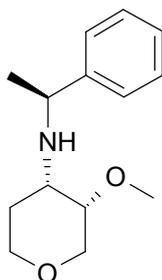
30

Intermedio 46b



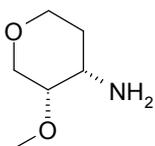
5 Se agitaron 3-metoxi-tetrahidro-piran-4-ona (1 g, 7,68 mmol), (R)-(+)-1-feniletilamina (0,99 ml, 7,68 mmol) y Níquel Raney (200 mg) en 10 ml de etanol seco en una atmósfera de hidrógeno (5 bar) durante 15 días. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de metanol y 20 ml de tetrahidrofurano, se agitó durante 15 minutos, se filtró en una capa de celite y se concentró al vacío. El producto en bruto se cargó en un cartucho SCX (50 g). El cartucho se lavó con metanol y el producto deseado se eluyó con una solución 7 M de amoniaco en metanol. La fase orgánica básica se concentró al vacío y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol = 98/2%) para obtener 710 mg (3,02 mmol) del producto deseado en forma de un solo estereoisómero (pureza diastereoisomérica confirmada y estereoquímica cis relativa asignada por RMN).

Intermedio 46c



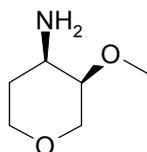
Se sintetizó de forma análoga al Intermedio 46b, partiendo de 3-metoxi-tetrahidro-piran-4-ona y (S)-(-)-1-feniletilamina (pureza diastereoisomérica confirmada y estereoquímica cis relativa asignada por RMN).

15 Intermedio 47a



20 El Intermedio 46a (163 mg, 0,73 mmol) se disolvió en 10 ml de metanol, se añadió Pd/C (50 mg) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (4,5 bar) durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró en una capa de celite y la fase orgánica se concentró al vacío. Se obtuvieron 80 mg (0,61 mmol) del producto deseado en forma del racemato cis.

Intermedio 47b

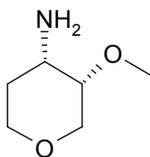


25 El Intermedio 46b (1,18 g, 5,01 mmol), Pd al 10%/C (200 mg) y ácido acético (0,3 ml, 5,01 mmol) en 20 ml de metanol se agitaron en una atmósfera de hidrógeno (5 bar) durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de metanol, se agitó durante 15 minutos, se filtró en una capa de celite y se concentró al vacío. El producto en bruto

se cargó en un cartucho SCX (50 g). El cartucho se lavó con metanol y el producto deseado se eluyó con una solución 7 M de amoniaco en metanol. La fase orgánica básica se concentró al vacío y se obtuvieron 513 mg (3,91 mmol) del producto deseado en forma de un solo estereoisómero.

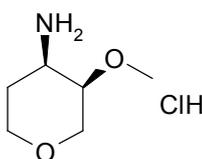
Intermedio 47c

5



Se sintetizó de forma análoga al Intermedio 47b, partiendo del Intermedio 46c

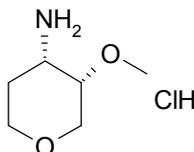
Intermedio 48b



10

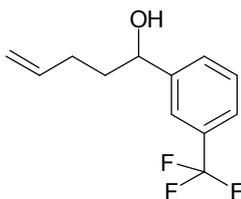
El Intermedio 47b se agitó en éter dietílico y se añadió gota a gota una solución 2 M de ácido clorhídrico en éter dietílico hasta que se formó un sólido de color blanco. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el producto en bruto se suspendió en metanol y la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el hidrocloreto deseado.

Intermedio 48c



Se sintetizó de forma análoga al Intermedio 48b, partiendo del Intermedio 47c.

15 Intermedio 49a

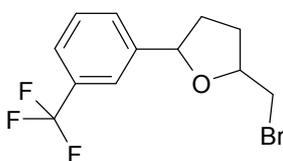


20

Se disolvió 3-(trifluorometil)benzaldehído (6,46 ml, 48,24 mmol) en 80 ml de tetrahidrofurano seco, la mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota una solución 0,5 M de bromuro de 3-butenilmagnesio en tetrahidrofurano (106,13 ml, 53,06 mmol) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. Después, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Después, se añadieron 100 ml de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y 200 ml de acetato de etilo y la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. Se obtuvieron 7,75 g (33,69 mmol) del producto deseado.

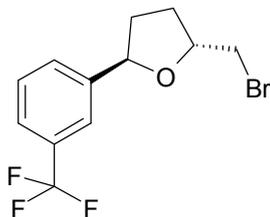
Intermedio 50a

25



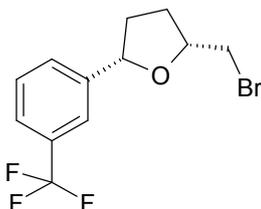
5 El Intermedio 49a se disolvió en 70 ml de diclorometano seco, la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 0°C y se añadió N-bromosuccinimida. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho Isolera, eluyente: hexano/acetato de etilo = 90/10%) para obtener el producto deseado en forma de una mezcla diastereomérica.

Intermedio 51a



10 El Intermedio 50a se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho Isolera; eluyente: hexano/acetato de etilo = 98/2%). Se obtuvieron 2,3 g (7,44 mmol) del diastereoisómero trans en forma de una mezcla racémica (estereoquímica relativa asignada por RMN).

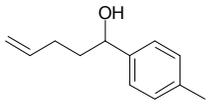
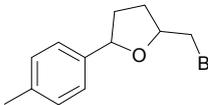
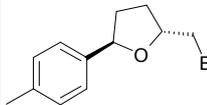
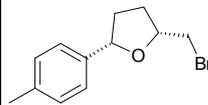
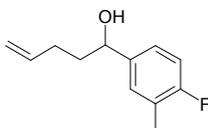
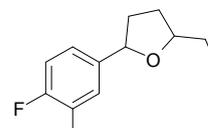
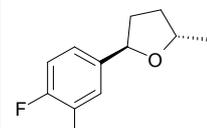
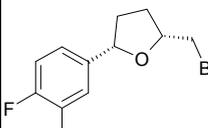
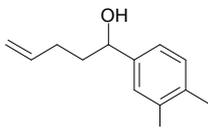
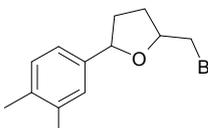
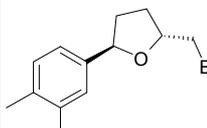
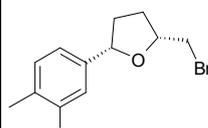
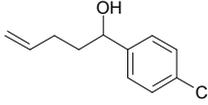
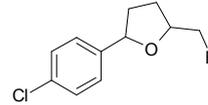
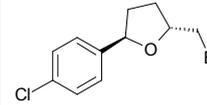
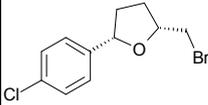
Intermedio 52a

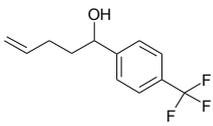
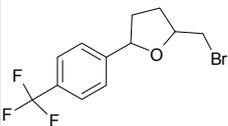
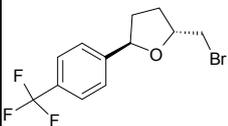
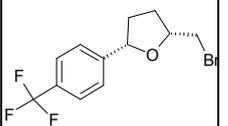


La elución adicional de la columna dio 1,05 g (3,39 mmol) del diastereoisómero cis en forma de una mezcla racémica (estereoquímica relativa asignada por RMN).

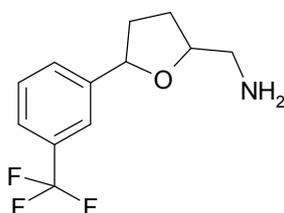
15 Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga a los Intermedios 49a, 50a, 51a y 52a

| Aldehído de partida | Compuesto Intermedio | ESTRUCTURA |
|----------------------|----------------------|------------|----------------------|------------|----------------------|------------|----------------------|------------|
| 3-Metil-benzaldehído | 49b | | 50b | | 51b | | 52b | |

| | | | | | | | | |
|-------------------------------|-----|---|-----|---|-----|--|-----|---|
| 4-Metil-benzaldehido | 49c |  | 50c |  | 51c |  | 52c |  |
| 4-Fluoro-3-metil-benzaldehido | 49d |  | 50d |  | 51d |  | 52d |  |
| 3-Fluoro-4-metil-benzaldehido | 49e |  | 50e |  | 51e |  | 52e |  |
| 4-Cloro-benzaldehido | 49f |  | 50f |  | 51f |  | 52f |  |

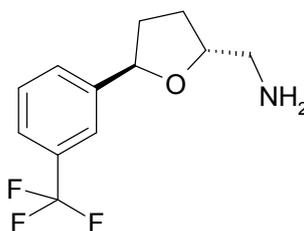
| | | | | | | | | |
|-------------------------------|------|---|------|---|------|--|------|---|
| 4-Trifluorometil-benzaldehído | 49 g |  | 50 g |  | 51 g |  | 52 g |  |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

Intermedio 53a



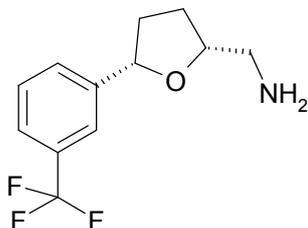
- 5 El Intermedio 50a (1,7 g, 5,49 mmol) se disolvió en 5 ml de DMSO y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadieron sal potásica de ftalimida (2,54 g, 13,75 mmol) y yoduro sódico (240 mg, 1,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 40 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho Isolera; eluyente: hexano/acetato de etilo = 85/15%) para producir
- 10 1,2 g (3,2 mmol) del intermedio de ftalimido. El intermedio de ftalimido (1,2 g, 3,2 mmol) se disolvió en 15 ml de metanol. Se añadió hidrazina hidrato (1,24 ml, 25,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se disolvió en 10 ml de diclorometano, la capa orgánica se lavó con agua, se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. Se obtuvieron 474 mg (1,93 mmol) del producto deseado.

15 Intermedio 54a



Se sintetizó de forma análoga al Intermedio 53a partiendo del intermedio 51a

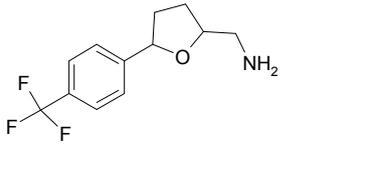
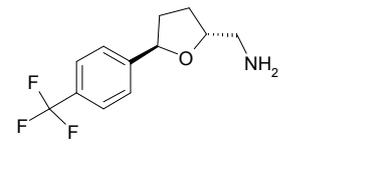
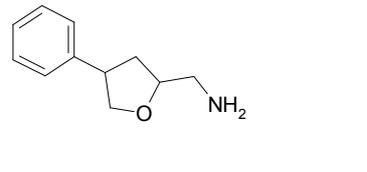
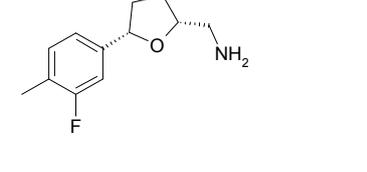
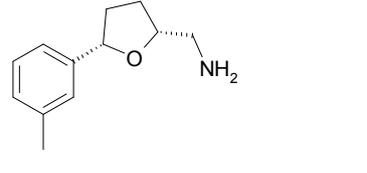
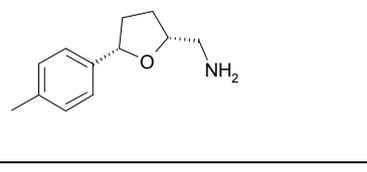
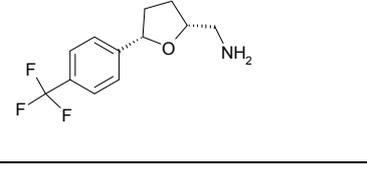
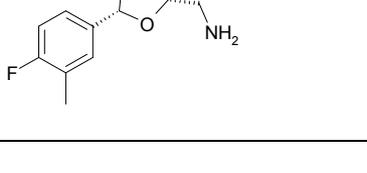
Intermedio 55a



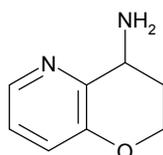
Se sintetizó de forma análoga a los Intermedios 53a partiendo del intermedio 52a.

Los siguientes intermedios se sintetizaron de forma análoga a los Intermedios 53a, 54a y 55a.

| Intermedio de Partida | Compuesto Intermedio | ESTRUCTURA | Intermedio de Partida | Compuesto Intermedio | ESTRUCTURA |
|-----------------------|----------------------|------------|-----------------------|----------------------|------------|
| 50b | 53b | | 51b | 54b | |
| 50c | 53c | | 51c | 54c | |
| 50d | 53d | | 51d | 54d | |
| 50e | 53e | | 51e | 54e | |
| 50f | 53f | | 51f | 54f | |

| | | | | | |
|--|-----|---|---|-----|--|
| 50 g | 53g |  | 51g | 54g |  |
| 2-bromometil-4-fenil-tetrahidro-furano | 53h |  | 52e | 55e |  |
| | 52b | 55b |  | 52f | 55f |
| 52c | 55c |  | 52g | 55g |  |
| 52d | 55d |  | | | |

Intermedio 56



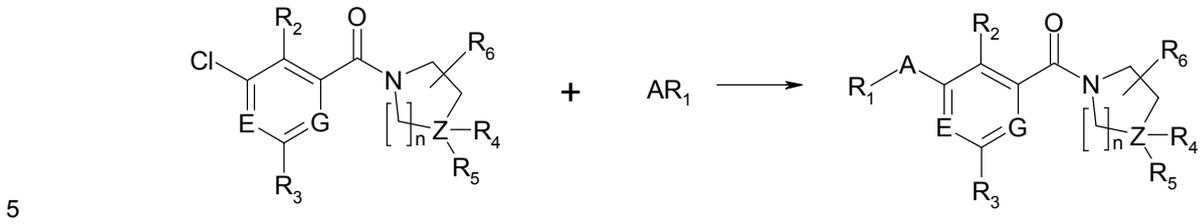
- 5 Se añadieron 2,3-dihidro-pirano[3,2-b]piridina-4-ona (250 mg, 1,7 mmol) y Níquel Raney (25 mg) a una solución de amoniaco en etanol (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (3 bar) durante 18 h a temperatura ambiente. Después, el catalizador se retiró por filtración sobre una capa de celite y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado (129 mg, 600 μ mol).

SÍNTESIS DE EJEMPLOS

Dentro del alcance de esta invención, E y G representan C o N, preferiblemente nitrógeno.

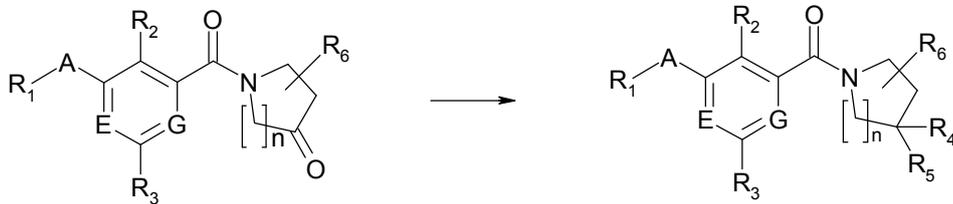
Los ejemplos de esta invención se sintetizan de acuerdo con los siguientes procedimientos sintéticos generales:

Procedimiento Sintético A:

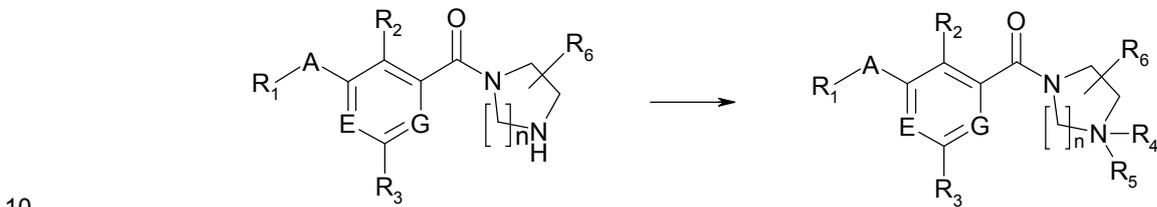


Ejemplos: 1-159 gc; 289-302

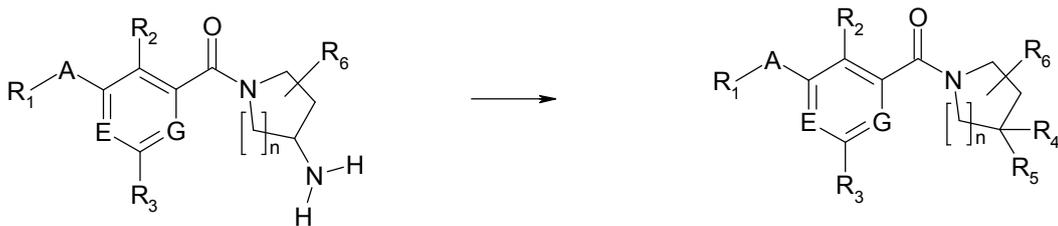
Procedimiento Sintético B:



Ejemplos: 160-247; 228a; 228ga-228gn; 229-247

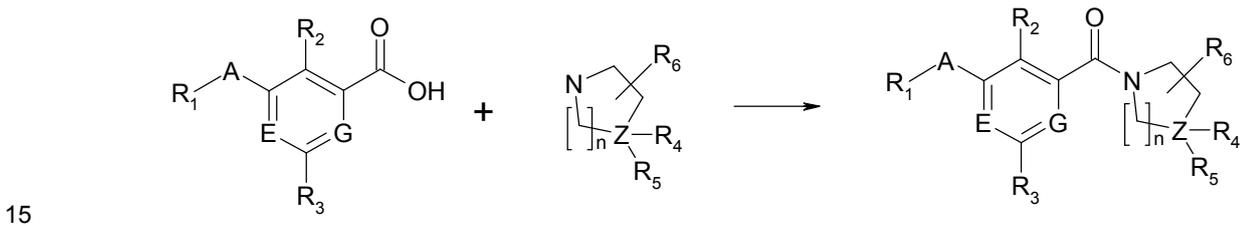


Ejemplos: 286-288



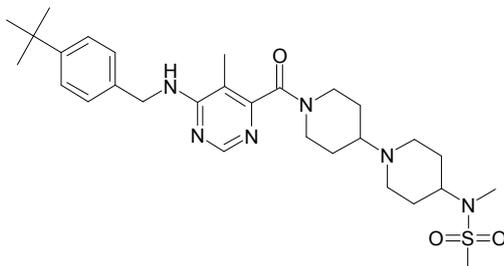
Ejemplos: 228b-228g; 228go; 228gp

Procedimiento Sintético C:



Ejemplos: 248-283; 275a-275dj

Ejemplo 1



5 El Intermedio 25b (70 mg, 0,16 mmol), 4-terc-butil-bencilamina (32 mg, 0,19 mmol) y N,N-diisopropil-etil amina (0,042 ml, 0,24 mmol) en 2 ml de 1,4-dioxano seco se agitaron a 70°C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se disolvió en diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice Isolute de 5 g; eluyente: acetato de etilo/metanol = 90/10%). Se obtuvieron 16 mg (0,027 mmol) del producto deseado.

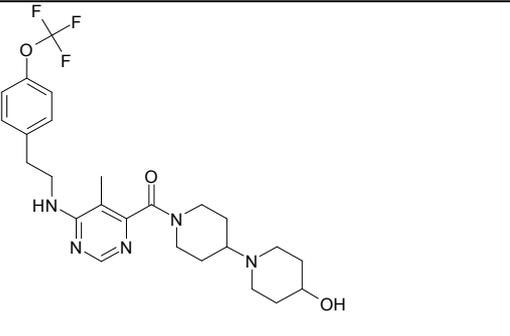
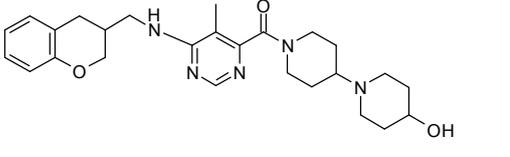
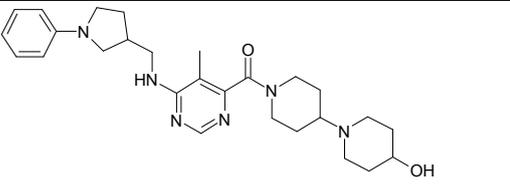
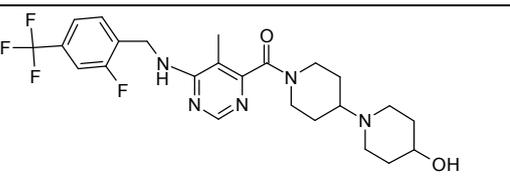
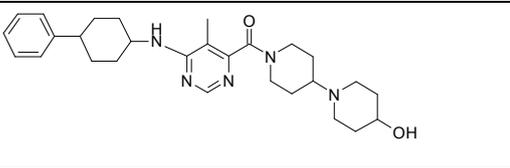
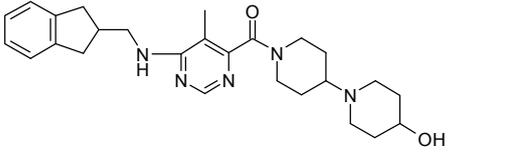
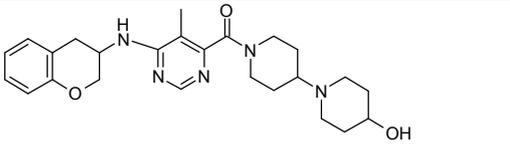
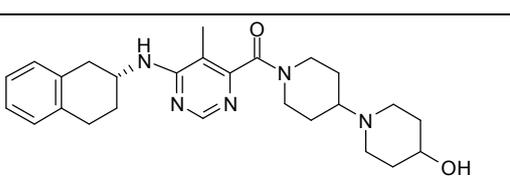
10 HPLC (Método 2F): R_t (min) = 7,59

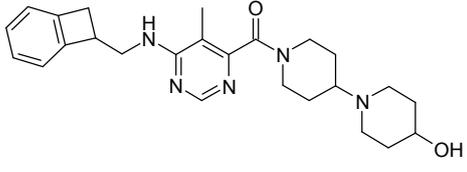
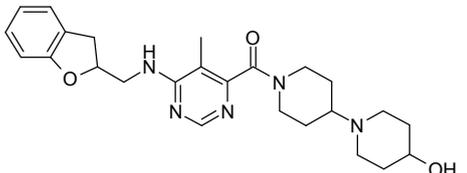
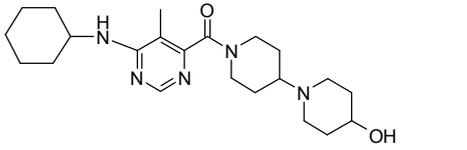
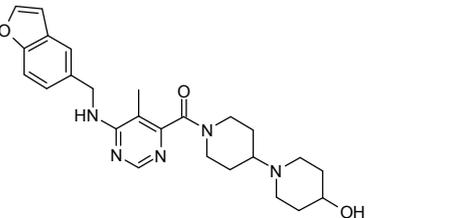
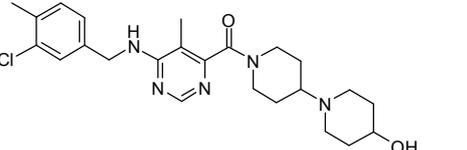
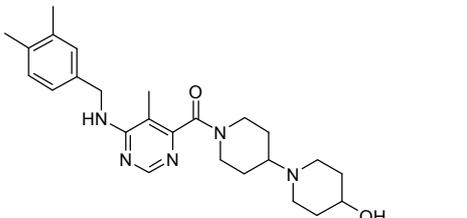
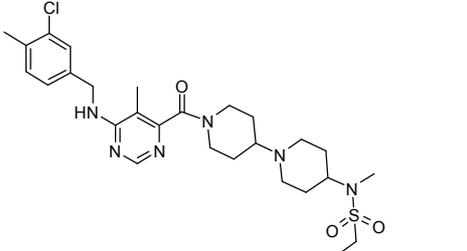
$[M+H]^+ = 557$

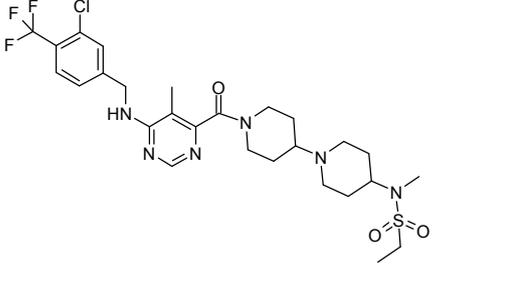
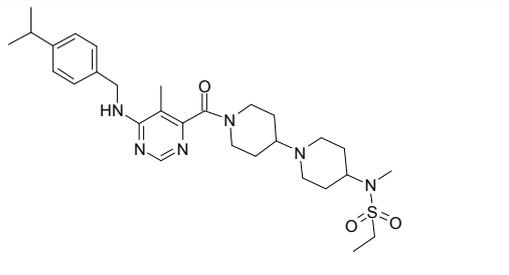
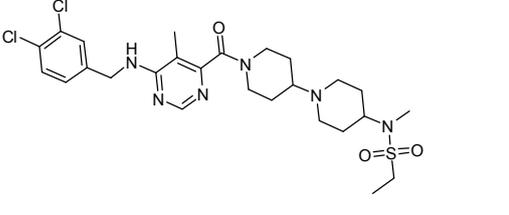
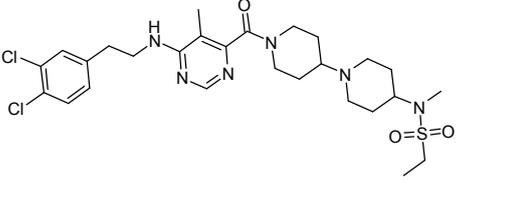
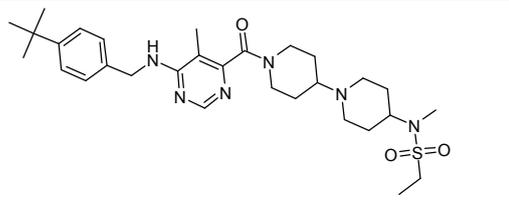
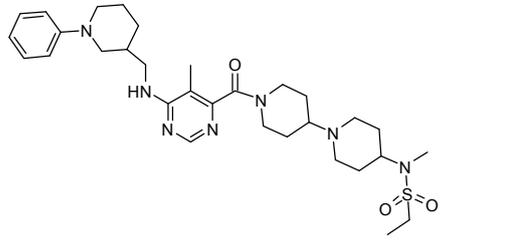
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga a la preparación del Ejemplo 1.

| Ej. N° | ESTRUCTURA | Compuesto Intermedio | Amina | $[M+H]^+$ | HPLC R_t (min) | Método |
|--------|------------|----------------------|----------------------------------|-----------|------------------|--------|
| 2 | | 25i | 2-(3,4-dicloro-fenil)-etil-amina | 476 | 7,98 | 1E |
| 3 | | 25f | 2-(3,4-dicloro-fenil)-etil-amina | 492 | 2,91 | B |
| 4 | | 25f | 3-trifluorometil-bencil-amina | 478 | 6,77 | 1E |
| 5 | | 25f | 4-trifluoro-metoxi-bencil-amina | 494 | 6,78 | 1E |

| | | | | | | |
|----|--|-----|---|-----|------|----|
| 6 | | 25f | 3-fluoro-5-trifluorometil-bencil-amina | 496 | 6,73 | 1E |
| 7 | | 25f | 4-terc-butil-bencil-amina | 466 | 7,45 | 1E |
| 8 | | 25f | 3-trifluorometoxi-bencil-amina | 494 | 7,08 | 1E |
| 9 | | 25f | 4-trifluorometil-bencil-amina | 478 | 6,63 | 1E |
| 10 | | 25f | 3-fluoro-4-trifluorome-til-bencil-amina | 496 | 6,85 | 1E |
| 11 | | 25f | 2-(3-trifluorome-til-fenil)-etil-amina | 492 | 7,23 | 1E |
| 12 | | 25f | 2-(4-trifluorome-til-fenil)-etil-amina | 492 | 7,37 | 1E |
| 13 | | 25f | (4-(trifluorometil)-ciclohexil)-metan-amina | 484 | 6,82 | 1E |

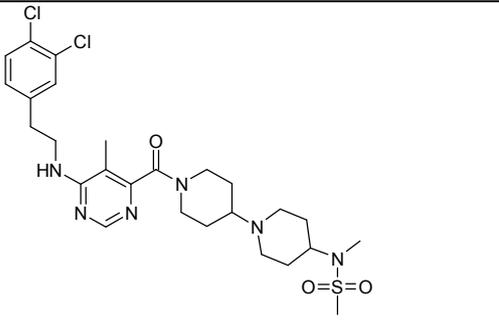
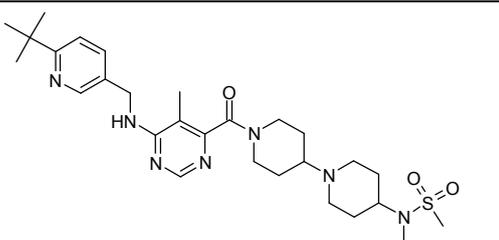
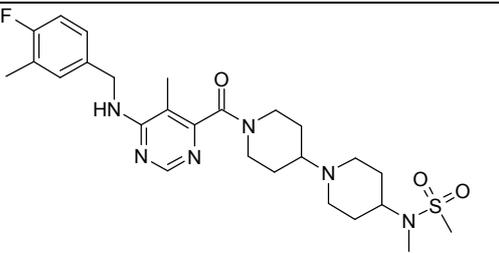
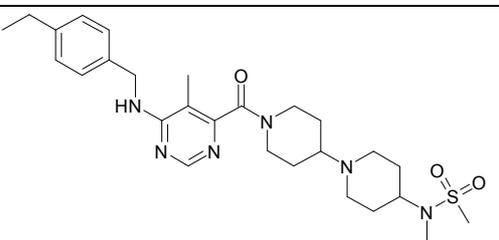
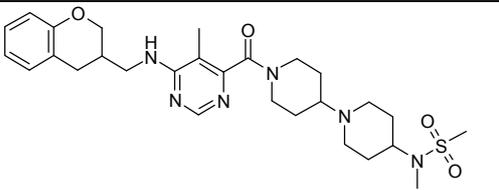
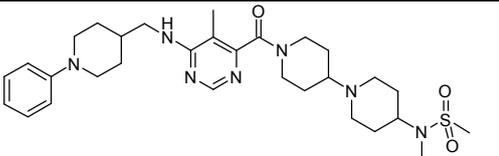
| | | | | | | |
|----|---|-----|---|-----|------|-------------|
| 14 |  | 25f | 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil-amina | 508 | 7,37 | 1E (Fusión) |
| 19 |  | 25f | croman-3-il-metan-amina | 466 | 7,85 | 1E (Fusión) |
| 20 |  | 25f | (1-fenil-pirrolidin-3-il)-metan-amina | 479 | 7,05 | 1E (Hidro) |
| 21 |  | 25f | 2-fluoro-4-trifluorometil-bencil-amina | 496 | 8,38 | 1E (Fusión) |
| 22 |  | 25f | 4-fenil-ciclohexil-amina | 478 | 9,38 | 1E (Fusión) |
| 23 |  | 25f | indan-2-il-metan-amina | 450 | 6,55 | 1E (Hidro) |
| 24 |  | 25f | croman-3-ilamina | 452 | 6,18 | 1E (Hidro) |
| 25 |  | 25f | (R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)amina | 450 | 7,08 | 1E (Hidro) |

| | | | | | | |
|----|---|-----|---|-----|------|---------------|
| 26 |  | 25f | (1,2-dihidrociclo-butaben-cen-1-il)-metan-amina | 436 | 6,93 | 1E (Hidro) |
| 27 |  | 25f | (2,3-dihidro-benzofuran-2-il)-metan-amina | 452 | 6,47 | 1E (Hidro) |
| 28 |  | 25f | Ciclohexil-amina | 402 | 4,90 | 1E |
| 29 |  | 25f | benzofuran-5-ilmetan-amina | 450 | 6,73 | 1E (Hidro) |
| 30 |  | 25f | 3-cloro-4-metil-bencil-amina | 458 | 7,75 | 1E (Hidro) |
| 31 |  | 25f | 3,4-dimetil-bencil-amina | 438 | 7,37 | 1E (Hidro) |
| 32 |  | 25c | 3-cloro-4-metil-bencil-amina | 563 | 6,98 | 2F |

| | | | | | | |
|----|---|-----|---------------------------------------|-----|------|------------|
| 33 |  | 25c | 3-cloro-4-trifluorometil-bencil-amina | 617 | 9,47 | 1E (Hidro) |
| 34 |  | 25c | 4-isopropil-bencil-amina | 557 | 7,03 | 2F |
| 35 |  | 25c | 3,4-dicloroben-cil-amina | 583 | 8,65 | 1E (Hidro) |
| 36 |  | 25c | 2-(3,4-dicloro-fenil)-etil-amina | 597 | 9,72 | 1E (Hidro) |
| 37 |  | 25c | 4-terc-butil-bencil-amina | 571 | 9,28 | 1E (Hidro) |
| 38 |  | 25c | 9a | 598 | 1,45 | 2F |

| | | | | | | |
|----|--|-----|-------------------------------------|-----|------|------------|
| 39 | | 25c | 4-cloro-3-fluoro-bencil-amina | 567 | 8,82 | 1E (Hidro) |
| 40 | | 25c | (1-fenil-piperidin-4il)-metan-amina | 598 | 8,98 | 1E (Hidro) |
| 41 | | 25c | 9b | 584 | 8,92 | 1E (Hidro) |
| 42 | | 25h | 9a | 479 | 8,67 | 1E (Hidro) |
| 43 | | 25h | 3-cloro-4-metil-bencil-amina | 444 | 8,63 | 1E (Hidro) |
| 44 | | 25h | 3-fluoro-4-metil-bencil-amina | 428 | 7,58 | 1E (Hidro) |
| 45 | | 25h | 4-cloro-3-fluoro-bencil-amina | 448 | 7,88 | 1E (Hidro) |

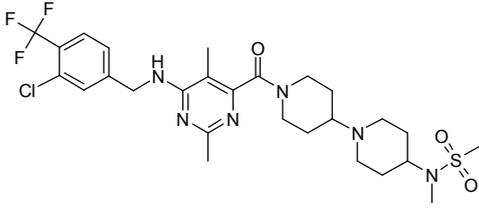
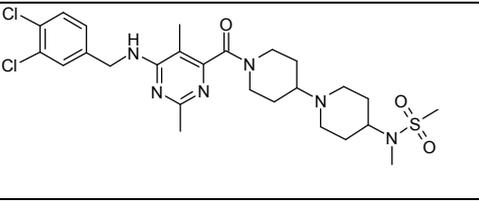
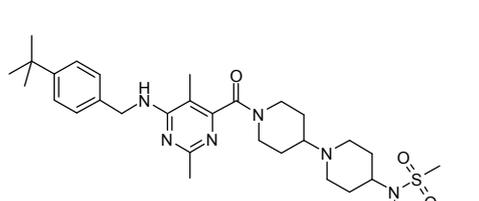
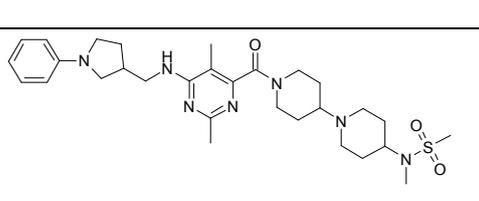
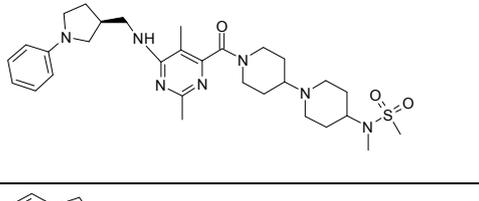
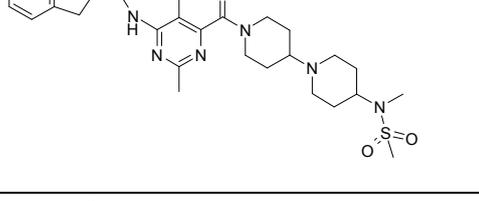
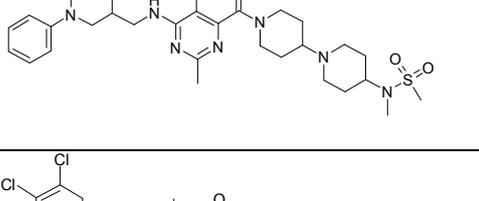
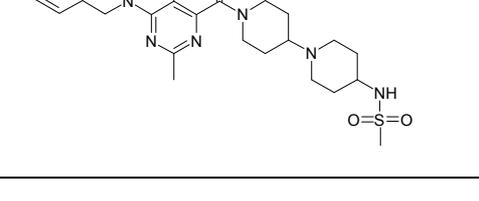
| | | | | | | |
|----|--|-----|---|-----|------|---------------|
| 46 | | 25h | indan-2-il- metan-amina | 436 | 8,27 | 1E (Hidro) |
| 47 | | 25h | 3-cloro-4- trifluorometil- bencil-amina | 498 | 7,30 | 2F |
| 48 | | 25h | 3,4-difluoro- bencil-amina | 432 | 4,20 | 2G |
| 49 | | 25b | 4-cloro-bencil- amina | 535 | 7,38 | 2F |
| 50 | | 25h | croman-3- ilmetanamina | 452 | 7,85 | 1E (Hidro) |
| 51 | | 25h | (1-fenil- pirrolidin-3-il)- metan-amina | 465 | 8,93 | 1E (Hidro) |
| 52 | | 25h | 4-terc-butil- bencil-amina | 452 | 7,18 | 2F |

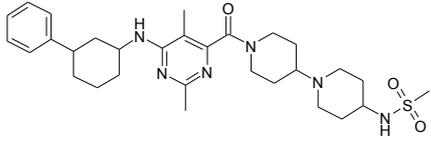
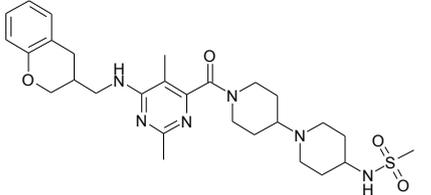
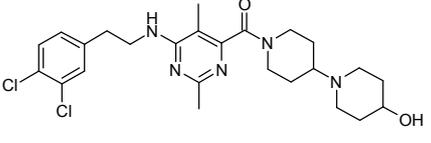
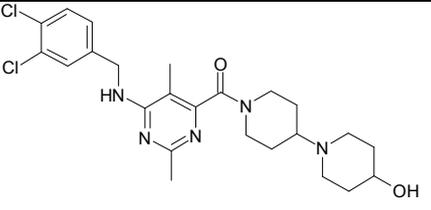
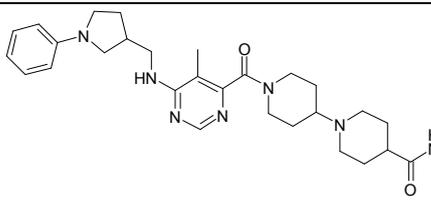
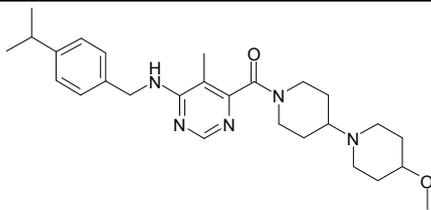
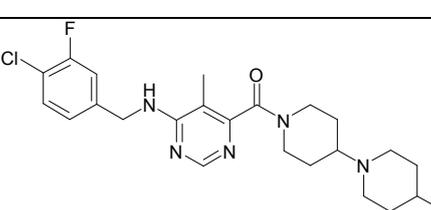
| | | | | | | |
|----|---|-----|--|-----|------|---------------|
| 53 |  | 25b | 2-(3,4-dicloro- fenil)-etil- amina | 583 | 7,97 | 1E (Hidro) |
| 54 |  | 25b | (6-terc- butilpiridin-3- il)-metan- amina | 558 | 7,73 | 1E (Hidro) |
| 55 |  | 25b | 4-fluoro-3- metil-bencil- amina | 533 | 8,05 | 1E (Hidro) |
| 56 |  | 25b | 4-etil-bencil- amina | 529 | 8,35 | 1E (Hidro) |
| 57 |  | 25b | croman-3- ilmetanamina | 557 | 7,62 | 1E (Hidro) |
| 58 |  | 25b | (1-fenil- piperidin-4il)- metan-amina | 584 | 8,05 | 1E (Hidro) |

| | | | | | | |
|----|--|-----|---------------------------------------|-----|-----------|---------------|
| 59 | | 25b | 3-cloro-4-metil-bencil-amina | 549 | 8,22 | 1E (Hidro) |
| 60 | | 25b | (1-fenil-pirrolidin-3-il)-metan-amina | 570 | 8,07-8,47 | 1E (Hidro) |
| 61 | | 25b | indan-2-il-metan-amina | 541 | 8,03 | 1E (Hidro) |
| 62 | | 25b | 3-cloro-4-trifluorometil-bencil-amina | 603 | 8,68 | 1E (Hidro) |
| 63 | | 25b | 4-cloro-3-fluoro-bencil-amina | 553 | 7,55 | 1E (Hidro) |
| 64 | | 25b | 4-isopropil-bencil-amina | 543 | 6,82 | 2F |
| 65 | | 25b | 3-fluoro-4-metil-bencil-amina | 533 | 8,57 | 1E (Hidro) |

| | | | | | | |
|----|--|-----|-------------------------------|-----|------|------------|
| 66 | | 25b | 3-cloro-bencilamina | 535 | 6,72 | 2F |
| 67 | | 25b | 4-metoxi-bencilamina | 531 | 2,39 | 2F |
| 68 | | 25b | 3-cloro-4-fluoro-bencilamina | 553 | 7,57 | 2F |
| 69 | | 25a | 4-terc-butil-bencilamina | 543 | 7,97 | 1E (Hidro) |
| 70 | | 25a | 4-trifluorometoxi-bencilamina | 585 | 7,63 | 1E (Hidro) |
| 71 | | 25a | croman-3-ilmetan-amina | 543 | 6,75 | 1E (Hidro) |
| 72 | | 25a | 3,4-dicloroben-cilamina | 555 | 7,30 | 1E (Hidro) |

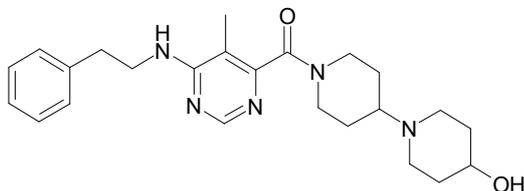
| | | | | | | |
|----|--|-----|--|-----|-----------|---------------|
| 73 | | 25a | indan-2-il- metan-amina | 527 | 7,35 | 1E (Hidro) |
| 74 | | 25a | (1-fenil- pirrolidin-3-il)- metan-amina | 555 | 7,43-7,80 | 1E (Hidro) |
| 75 | | 25a | 3-cloro-4- trifluorome-til- bencil-amina | 589 | 7,48 | 2F |
| 76 | | 25a | 4-cloro-3- fluoro-bencil- amina | 539 | 2,07 | 1F |
| 77 | | 25e | 3-cloro-4- trifluorome-til- bencil-amina | 539 | 8,23 | 1E (Hidro) |
| 78 | | 25e | 4-cloro-3- fluoro-bencil- amina | 489 | 7,33 | 1E (Hidro) |
| 79 | | 25i | croman-3- ilmetan-amina | 571 | 8,13 | 1E (Hidro) |
| 80 | | 25i | 4-cloro-3- fluoro-bencil- amina | 567 | 8,36 | 1E (Hidro) |

| | | | | | | |
|----|---|-----|--|-----|-----------|---------------|
| 81 |  | 25l | 3-cloro-4-trifluorome-til-bencil-amina | 617 | 9,12 | 1E (Hidro) |
| 82 |  | 25l | 3,4-dicloro-bencil-amina | 583 | 8,83 | 1E (Hidro) |
| 83 |  | 25l | 4-terc-butil-bencil-amina | 571 | 9,73 | 1E (Hidro) |
| 84 |  | 25l | (1-fenil-pirrolidin-3-il)-metan-amina | 584 | 8,70-9,02 | 1E (Hidro) |
| 85 |  | 25l | 9c | 584 | 9,1 | 1E (Hidro) |
| 86 |  | 25l | indan-2-il-metan-amina | 555 | 8,80 | 1E (Hidro) |
| 87 |  | 25l | 9a | 598 | 8,97 | 1E (Hidro) |
| 88 |  | 25k | 3,4-dicloro-bencil-amina | 569 | 7,78 | 1E (Hidro) |

| | | | | | | |
|----|---|------|---------------------------------------|-----|------|------------|
| 89 |  | 25k | 3-fenil-ciclohexil-amina | 569 | 8,45 | 1E (Hidro) |
| 90 |  | 25k | croman-3-ilmetan-amina | 557 | 7,20 | 1E (Hidro) |
| 91 |  | 25m | 2-(3,4-dicloro-fenil)-etil-amina | 506 | 7,87 | 1E |
| 92 |  | 25m | 3,4-dicloro-bencil-amina | 492 | 7,62 | 1E |
| 93 |  | 25d | (1-fenil-pirrolidin-3-il)-metan-amina | 520 | 7,70 | 1E (Hidro) |
| 94 |  | 25 g | 4-isopropil-bencil-amina | 466 | 6,71 | 2F |
| 95 |  | 25 g | 4-cloro-3-fluoro-bencil-amina | 476 | 9,18 | 1E (Hidro) |

| | | | | | | |
|----|--|------|--------------------------------------|-----|------|------------|
| 96 | | 25 g | (1-fenil-piperidin-4-il)-metan-amina | 507 | 9,55 | 1E (Hidro) |
| 97 | | 25 g | 9a | 507 | 1,22 | 2F |
| 98 | | 25 g | 3-cloro-4-metil-bencil-amina | 472 | 9,62 | 1E (Hidro) |

Ejemplo 99



5 El Intermedio 2a (200 mg, 1,047 mmol) se disolvió en 30 ml de diclorometano. Se añadió [1,4']bipiperidinil-4-ol (192 mg, 1,047 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se disolvió en 1 ml de DMSO. Se añadieron fenilamina (0,6 ml, 4,73 mmol) y N,N-diisopropil-etil amina (0,013 ml, 0,075 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Se obtuvieron 331 mg (0,616 mmol) del producto deseado.

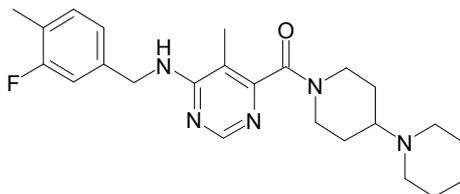
10 HPLC (Método C): R_t. (min) = 1,34

[M+H]⁺ = 424

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga a la preparación del Ejemplo 99.

| Ej. N° | ESTRUCTURA | Compuesto Intermedio | Intermedio | Amina | [M+H] ⁺ | HPLC R _t (min) | Método |
|--------|------------|---|---------------------------|--------------------------|--------------------|---------------------------|--------|
| 100 | | 2a | [1,4']-Bipiperidinil-3-ol | bifenil-3-il-metan-amina | 486 | 1,53 | 2C |
| 101 | | 2a | [1,4']Bipiperidinil-4-ol | Bifenil-4-il-metan-amina | 486 | 1,51 | 2C |
| 102 | | 2a | [1,4']Bipiperidinil-4-ol | bifenil-3-il-metan-amina | 486 | 1,52 | 2C |
| 103 | | cloruro de 6-cloro-pirimidina-4-carbonilo | [1,4']-Bipiperidinil-3-ol | Bifenil-4-il-metan-amina | 472 | 1,59 | 2C |

Ejemplo 104



5

El Intermedio 25i (17 mg, 0,05 mmol), 3-fluoro-4-metil-bencilamina (10 mg, 0,075 mmol) y diisopropil-etil amina (0,013 ml, 0,075 mmol) en 1 ml de DMSO seco se agitaron a 80°C durante una noche. La mezcla de reacción se

concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Se obtuvieron 20 mg (0,047 mmol) del producto deseado.

HPLC (Método C): R_t (min) = 1,45

$[M+H]^+ = 426$

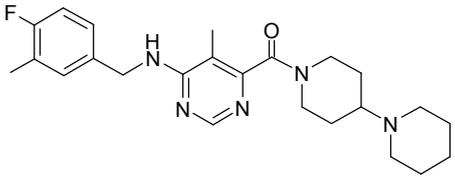
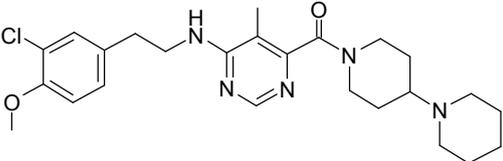
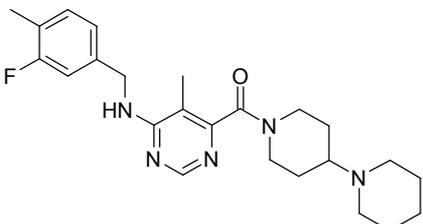
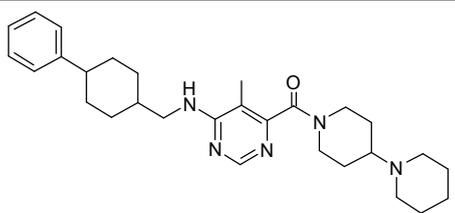
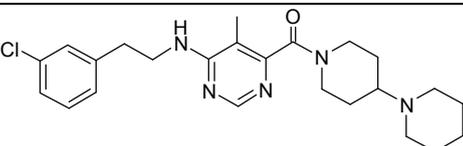
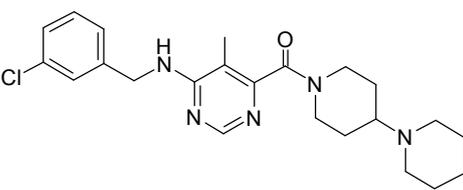
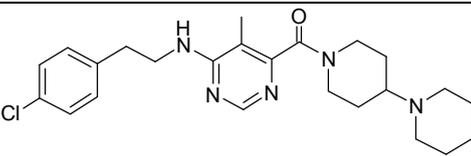
5 Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga a la preparación del Ejemplo 104.

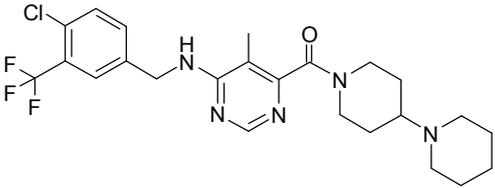
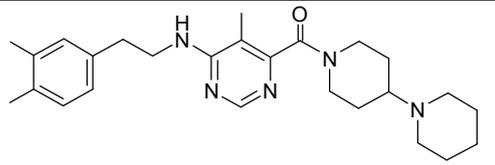
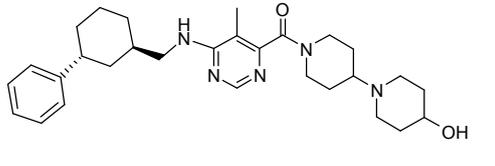
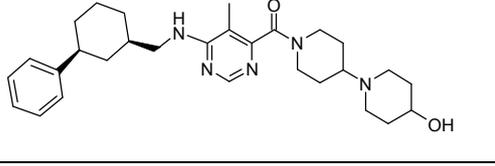
| Ej. N° | ESTRUCTURA | Compuesto Intermedio | Amina | $[M+H]^+$ | HPLC R_t (min) | Método |
|--------|------------|----------------------|---------------------------------------|-----------|------------------|--------|
| 105 | | 25f | 2-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-etil-amina | 488 | 1,43 | 2C |
| 106 | | 25f | 2-(4-isopropil-fenil)-etilamina | 466 | 2,88 | 2B |
| 107 | | 25h | 3,4-dicloro-bencil-amina | 464 | 5,6 | 1A |
| 108 | | 25f | ciclohexil-metan-amina | 416 | 2,67 | 2B |
| 109 | | 25f | 3,4-dicloro-bencil-amina | 478 | 2,81 | 2B |
| 110 | | 25f | 4-cloro-bencil-amina | 444 | 1,6 | 2A |

| | | | | | | |
|-----|--|-----|---|-----|------|----|
| 111 | | 25f | 3-cloro-4-fluoro-bencil- amina | 462 | 1,63 | 2A |
| 112 | | 25f | 2-(4-terc-butil-fenil)- etilamina | 480 | 1,8 | 2A |
| 113 | | 25f | (1-fenil-piperidin-4- il)metan-amina | 493 | 1,32 | 2A |
| 114 | | 25f | 7a | 492 | 7,42 | 2F |
| 115 | | 25f | 2-(3,4-difluoro -fenil)- etilamina | 460 | 1,61 | 2A |
| 116 | | 25f | 3-cloro-4-trifluorometil- bencil-amina | 512 | 1,74 | 2A |
| 117 | | 25f | 4-cloro-3-fluoro-bencil- amina | 462 | 1,64 | 2A |
| 118 | | 25f | 4-fluoro-3-metil-bencil- amina | 442 | 1,61 | 2A |

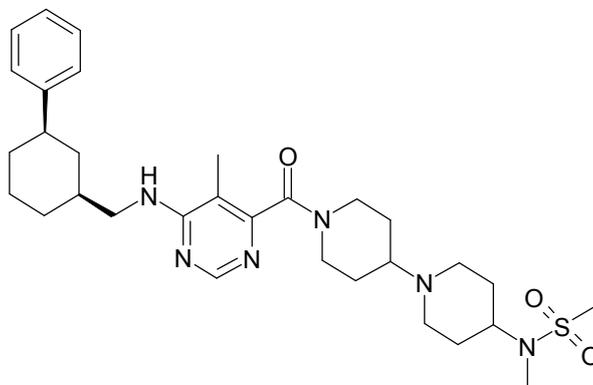
| | | | | | | |
|-----|--|-----|---------------------------------------|-----|------|----|
| 119 | | 25f | 2-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-etil-amina | 488 | 1,63 | 2A |
| 120 | | 25f | 3-fluoro-4-metil-bencil-amina | 442 | 1,61 | 2A |
| 121 | | 25f | (4-fenilciclohe-xil)-metan-amina | 492 | 1,78 | 2A |
| 122 | | 25f | 2-(3-cloro etilamina -fenil)- | 458 | 1,63 | 2A |
| 123 | | 25f | 3-cloro-bencil-amina | 444 | 1,6 | 2A |
| 124 | | 25f | 2-(4-cloro etilamina -fenil)- | 458 | 1,65 | 2A |
| 125 | | 25f | 4-cloro-3-trifluorometil-bencil-amina | 512 | 1,74 | 2A |
| 126 | | 25f | 2-(3,4-dimetil-fenil)-etil-amina | 452 | 1,68 | 2A |

| | | | | | | |
|-----|--|-----|---------------------------------------|-----|------|----|
| 127 | | 25i | 4-cloro-bencil-amina | 428 | 1,65 | 2A |
| 128 | | 25i | 3-cloro-4-fluoro-bencil-amina | 446 | 1,67 | 2A |
| 129 | | 25i | 2-(4-terc-butil-fenil)-etilamina | 464 | 1,84 | 2A |
| 130 | | 25i | (1-fenil-piperidin-4-il)-metan-amina | 477 | 1,37 | 2A |
| 131 | | 25i | 7a | 476 | 1,84 | 2A |
| 132 | | 25i | 2-(3,4-difluoro -fenil)-etilamina | 444 | 1,66 | 2A |
| 133 | | 25i | 3-cloro-4-trifluorometil-bencil-amina | 496 | 1,79 | 2A |
| 134 | | 25i | 4-cloro-3-fluoro-bencil-amina | 446 | 1,67 | 2A |

| | | | | | | |
|-----|---|-----|--|-----|------|----|
| 135 |  | 25i | 4-fluoro-3-metil-bencil- amina | 426 | 1,65 | 2A |
| 136 |  | 25i | 2-(3-cloro-4-metoxi- fenil)-etilamina | 472 | 1,66 | 2A |
| 137 |  | 25i | 3-fluoro-4-metil-bencil- amina | 426 | 1,65 | 2A |
| 138 |  | 25i | (4-fenilciclohe-xil)- metan-amina | 476 | 1,84 | 2A |
| 139 |  | 25i | 2-(3-cloro etilamina -fenil)- | 442 | 1,68 | 2A |
| 140 |  | 25i | 3-cloro-bencil-amina | 428 | 1,64 | 2A |
| 141 |  | 25i | 2-(4-cloro etilamina -fenil)- | 442 | 1,69 | 2A |

| | | | | | | |
|-----|--|-----|--|-----|------|--------------------|
| 142 |  | 25i | 4-cloro-3-trifluoro-metil-bencil-amina | 496 | 1,79 | 2A |
| 143 |  | 25i | 2-(3,4-dimetil-fenil)-etilamina | 436 | 1,72 | 2A |
| 144 |  | 25f | 7a | 492 | 7,7 | 2H (isocrático) |
| 145 |  | 25f | 7a | 492 | 10,2 | 2H (isocrático) |

Ejemplo 146

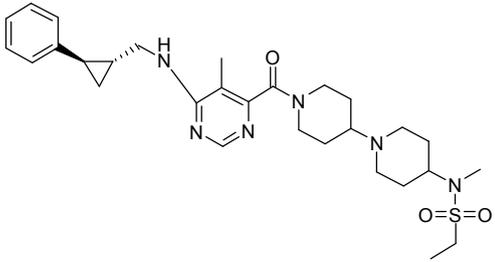
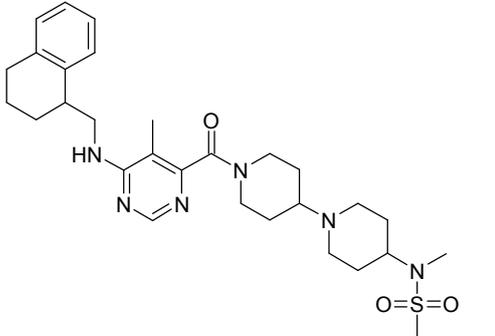
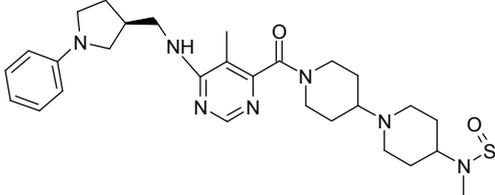
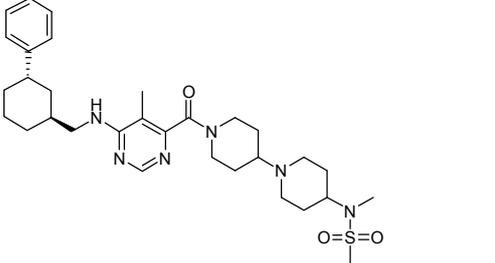


5 El Intermedio 25b (80 mg, 0,18 mmol), el Intermedio 7c (40 mg, 0,21 mmol) y N,N-diisopropil-etil amina (0,046 ml, 0,26 mmol) en 0,2 ml de 1,4-dioxano seco se mezclaron en un vial para microondas y se hicieron reaccionar en las siguientes condiciones: Potencia 100, Desnivel 5 min, Mantenimiento 2 h, Temperatura 150°C, Presión 150°C, Agitación. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Se obtuvieron 36 mg (0,06 mmol) del producto deseado.

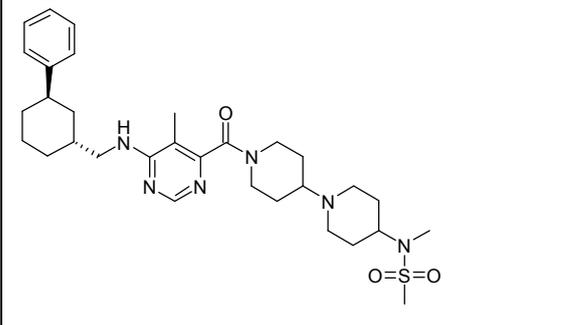
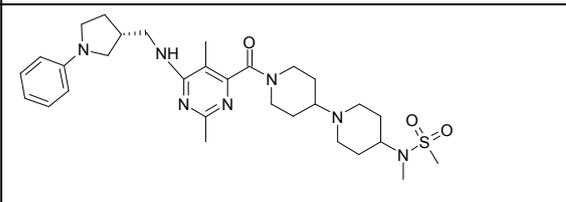
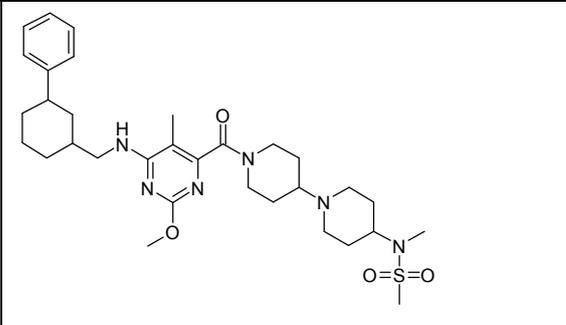
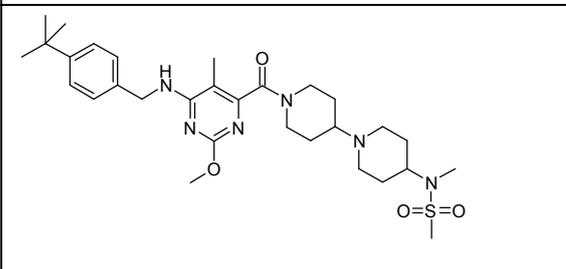
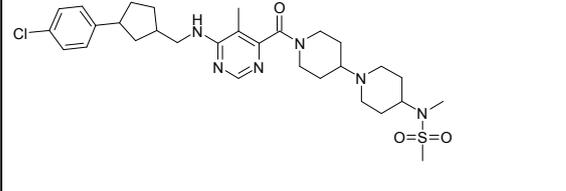
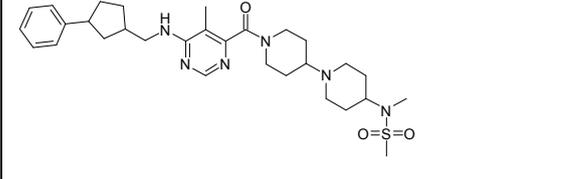
10

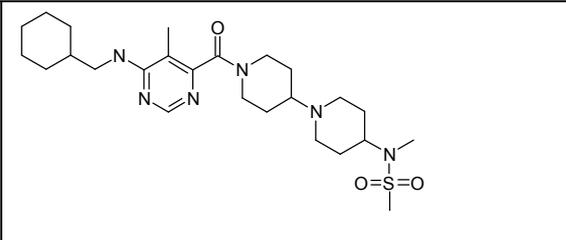
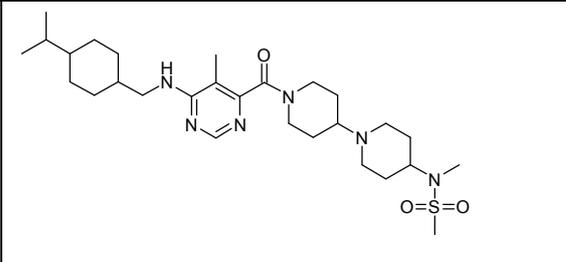
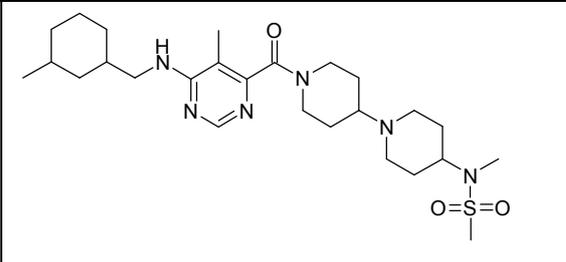
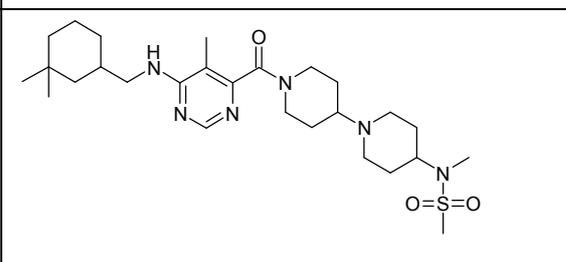
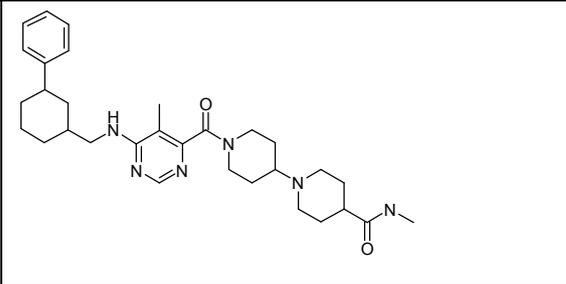
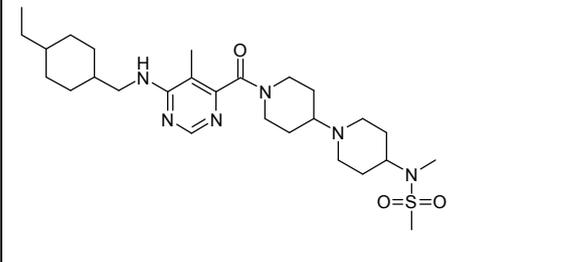
HPLC-MS (Método 1E Hidro): R_t (min) = 9,52 $[M+H]^+ = 583$

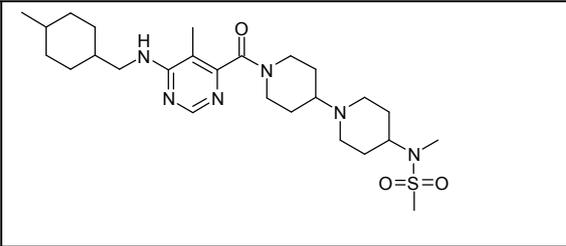
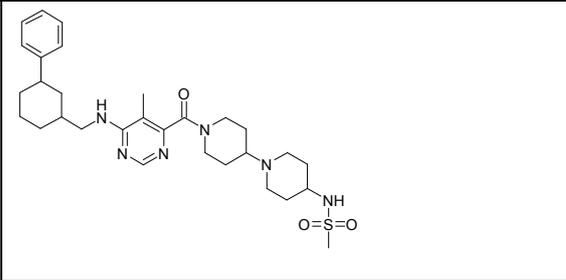
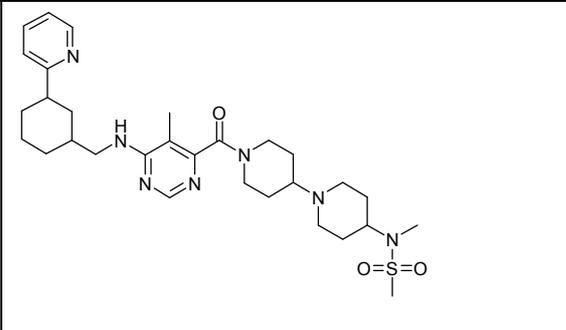
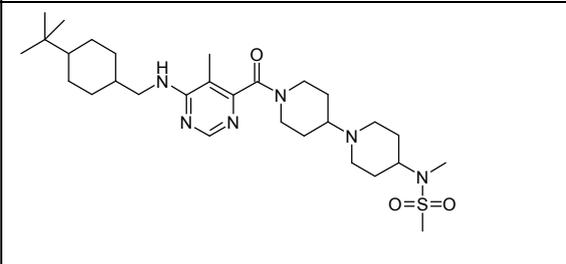
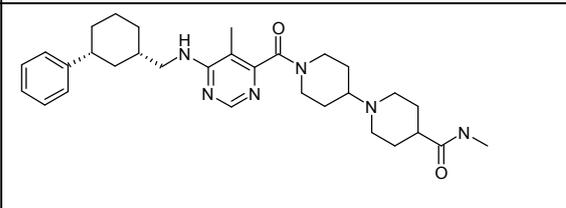
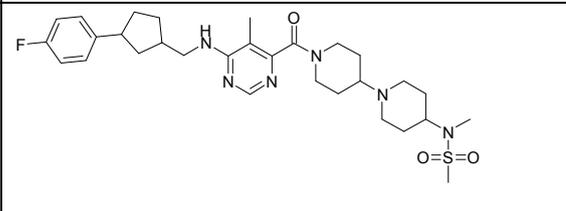
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga a la preparación del Ejemplo 146.

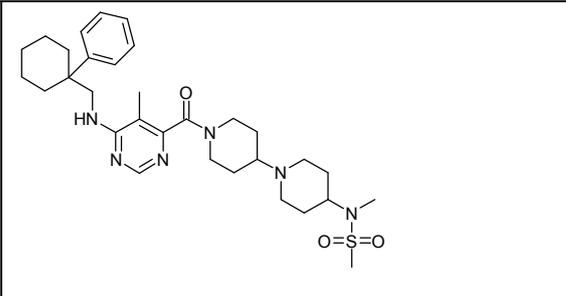
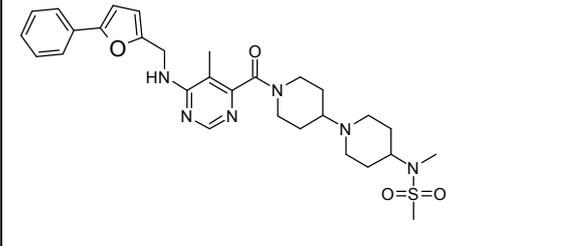
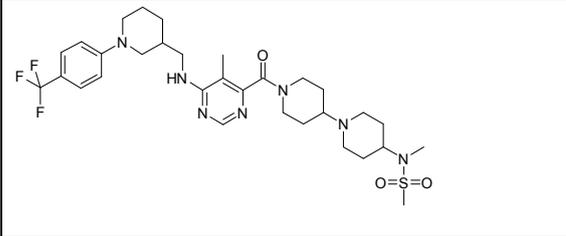
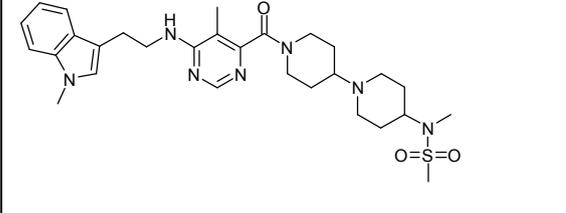
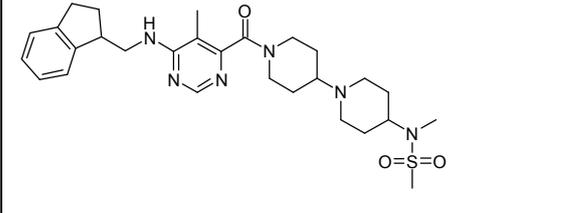
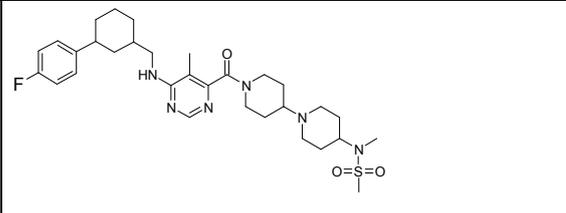
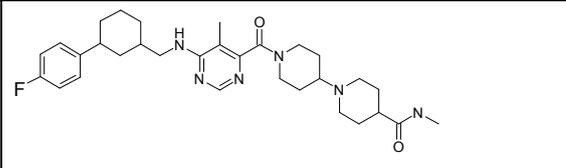
| Ej. N° | ESTRUCTURA | Compuesto Intermedio | Amina | [M+H] ⁺ | HPLC R _t . (min) | Método |
|--------|---|----------------------|--|--------------------|-----------------------------|------------|
| 147 |  | 25c | (trans-2-fenil-ciclo-propil) metan-amina | 555 | 8,48 | 1E (Hidro) |
| 148 |  | 25b | (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-metan-amina | 555 | 8,62 | 1E (Hidro) |
| 149 |  | 25b | 9c | 570 | 8,7 | 1E (Hidro) |
| 150 |  | 25b | 7d | 583 | 9,12 | 1E (Hidro) |

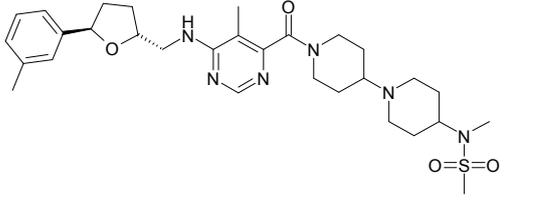
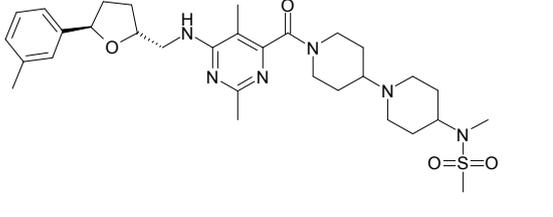
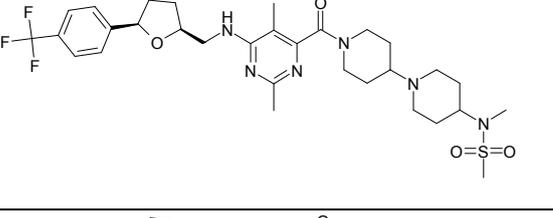
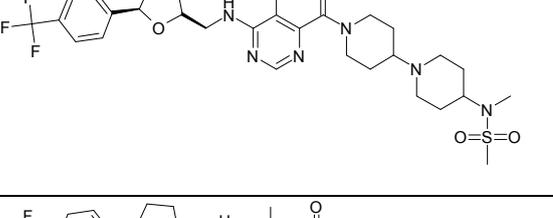
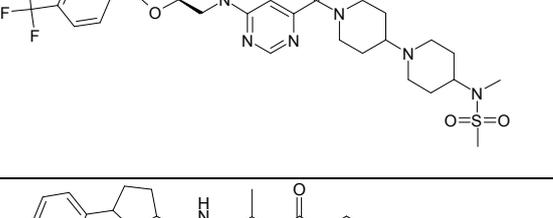
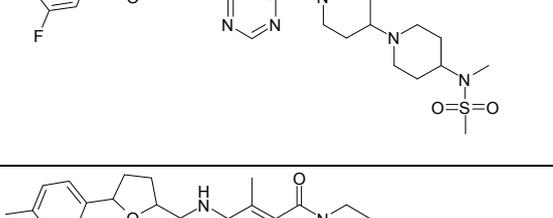
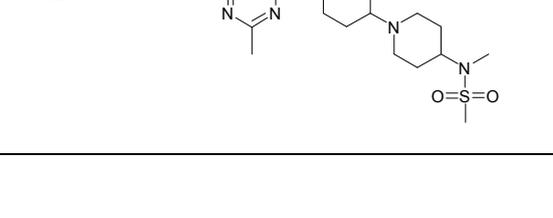
| | | | | | | |
|-----|--|-----|---|-----|------|---------------|
| 151 | | 25b | 7e | 583 | 9,22 | 1E (Hidro) |
| 152 | | 25b | (trans-2-fenil- ciclo-propil) metan-amina | 541 | 8,03 | 1E (Hidro) |
| 153 | | 25b | 2-(4-terc-butil- fenil)-etil-amina | 571 | 9,42 | 1E (Hidro) |
| 154 | | 25b | 11 | 643 | 8,65 | 1E (Hidro) |
| 155 | | 25b | 9a | 584 | 8,52 | 1E (Hidro) |
| 156 | | 25b | 9b | 570 | 8,48 | 1E (Hidro) |
| 157 | | 25b | quinolin-3- ilmetan-amina | 552 | 1,28 | 2F |

| | | | | | | |
|------|---|-----|---------------------------|-----|------|------------|
| 158 |  | 25b | 7b | 583 | 9,48 | 1E (Hidro) |
| 159 |  | 25l | 9b | 584 | 8,85 | 1E (Hidro) |
| 159a |  | 25n | 7a | 613 | 2,21 | 2Ca |
| 159b |  | 25n | 4-terc-butil-bencil-amina | 587 | 1,89 | 2Ca |
| 159c |  | 25b | 7m | 603 | 9,88 | 1E (Hidro) |
| 159d |  | 25b | 7l | 569 | 9,62 | 1E (Hidro) |

| | | | | | | |
|------|---|-----|---|-----|-------|------------|
| 159e |  | 25b | C-ciclohexil-metil-amina | 507 | 8,37 | 1E (Hidro) |
| 159f |  | 25b | C-(4-isopropil-ciclo-hexil)-metil-amina | 549 | 10,12 | 1E (Hidro) |
| 159g |  | 25b | C-(3-metil-ciclo-hexil)-metil-amina | 521 | 9,25 | 1E (Hidro) |
| 159h |  | 25b | C-(3,3-dimetil-ciclo-hexil)-metil-amina | 535 | 9,68 | 1E (Hidro) |
| 159i |  | 25d | 7a | 533 | 9,53 | 1E (Hidro) |
| 159k |  | 25b | C-(4-etil-ciclo-hexil)-metil-amina | 535 | 9,98 | 1E (Hidro) |

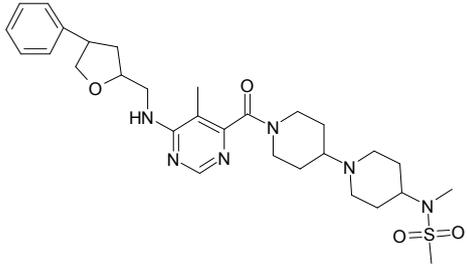
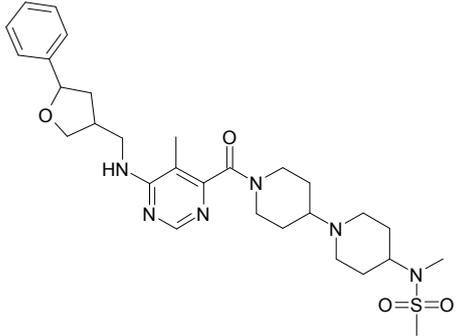
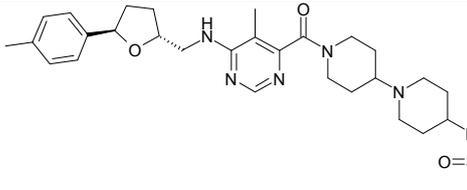
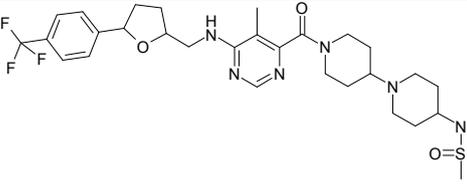
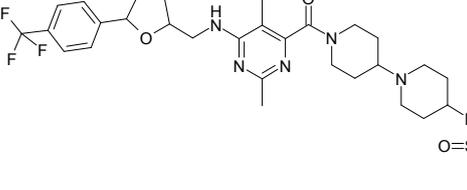
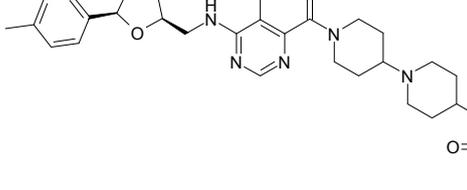
| | | | | | | |
|------|---|-----|--|-----|-----------|------------|
| 159i |  | 25b | C-(4-metil-ciclo-hexil)-metil-amina | 521 | 9,28 | 1E (Hidro) |
| 159m |  | 25a | 7a | 569 | 9,33 | 1E (Hidro) |
| 159n |  | 25b | C-(3-piridin-2-il-ciclo-hexil)-metil-amina | 584 | 7,90 8,05 | 1E (Hidro) |
| 159o |  | 25b | C-(4-terc-butil-ciclo-hexil)-metil-amina | 563 | 10,87 | 1E (Hidro) |
| 159p |  | 25d | 7c | 533 | 9,53 | 1E (Hidro) |
| 159q |  | 25b | 7n | 587 | 9,37 | 1E (Hidro) |

| | | | | | | |
|-------|---|-----|--------------------------------------|-----|------|------------|
| 159t |  | 25b | C-(1-fenil-ciclohexil)-metil-amina | 583 | 9,5 | 1E (Hidro) |
| 159u |  | 25b | C-(5-fenil-furan-2-il)-metil-amina | 567 | 8,93 | 1E (Hidro) |
| 159w |  | 25b | 9d | 652 | 9,57 | 1E (Hidro) |
| 159y |  | 25b | 2-(1-metil-1H-indol-3-il)-etil-amina | 568 | 8,2 | 1E (Hidro) |
| 159x |  | 25b | C-indan-1-il-metil-amina | 541 | 8,27 | 1E (Hidro) |
| 159z |  | 25b | 7g | 601 | 9,8 | 1E (Hidro) |
| 159aa |  | 25d | 7g | 551 | 9,47 | 1E (Hidro) |

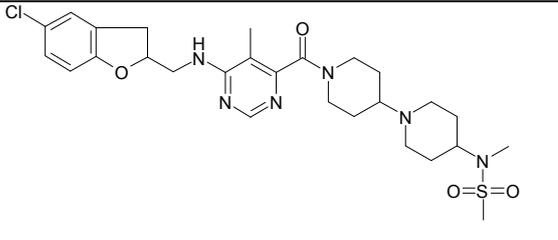
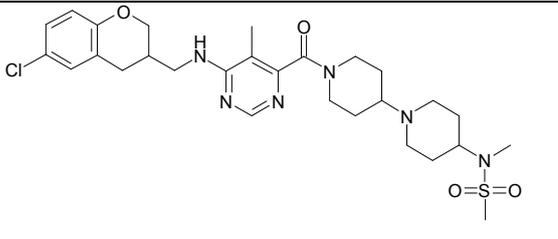
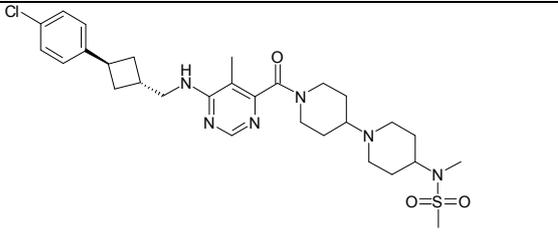
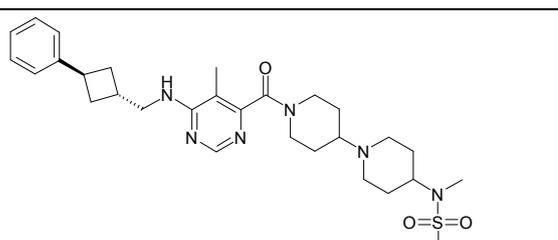
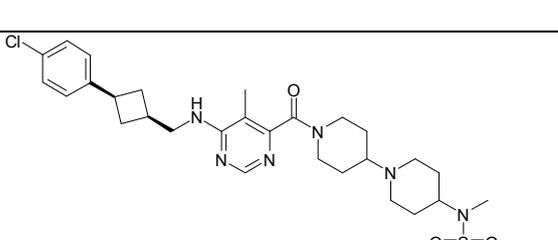
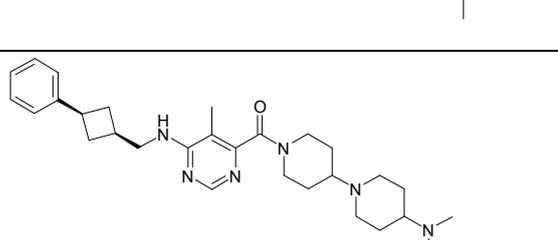
| | | | | | | |
|--------------|---|------------|------|------------|-------------|-------------------|
| 159ja |  | 25b | 54b | 585 | 5,42 | 2M |
| 159ja |  | 25l | 54b | 599 | 4,76 | 2M |
| 159ka |  | 25l | 55 g | 653 | 9,37 | 1E (Hidro) |
| 159la |  | 25b | 55 g | 639 | 9,02 | 1E (Hidro) |
| 159ma |  | 25b | 54 g | 639 | 9,07 | 1E (Hidro) |
| 159na |  | 25b | 53e | 603 | 8,6 | 1E (Hidro) |
| 159oa |  | 25l | 53c | 599 | 9,01 | 1E (Hidro) |

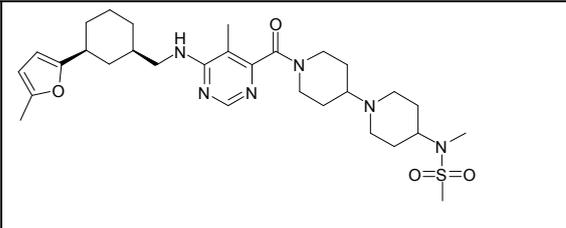
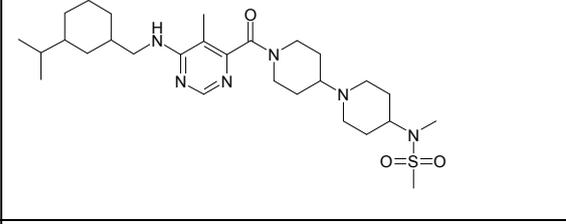
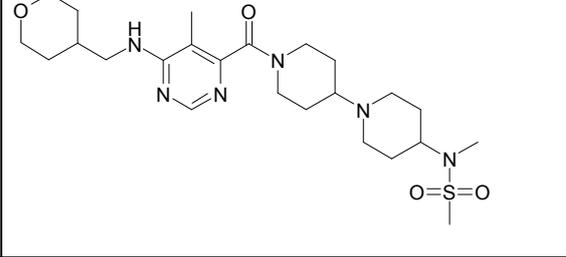
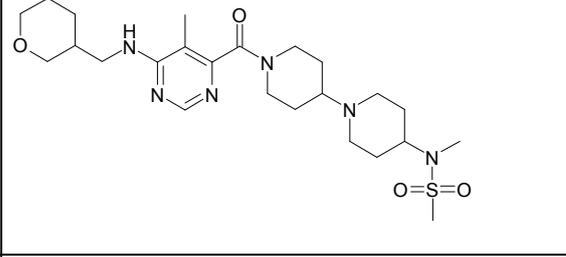
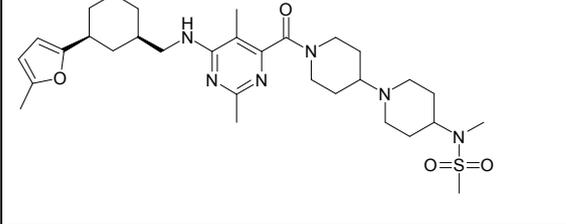
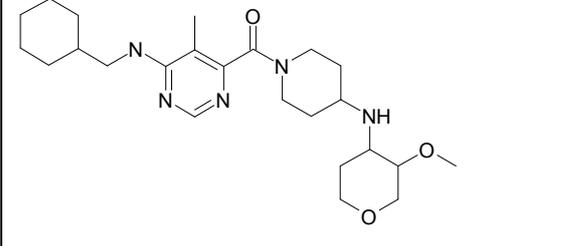
| | | | | | | |
|--------------|--|------------|-----|------------|-------------|-------------------|
| 159pa | | 25b | 53a | 639 | 8,38 | 1E (Hidro) |
| 159qa | | 25l | 53a | 653 | 8,85 | 1E (Hidro) |
| 159ra | | 25b | 53b | 585 | 7,86 | 1E (Hidro) |
| 159sa | | 25l | 53b | 599 | 8,36 | 1E (Hidro) |
| 159ta | | 25l | 53e | 617 | 9,03 | 1E (Hidro) |
| 159ua | | 25l | 54f | 619 | 8,63 | 1E (Hidro) |
| 159wa | | 25b | 54f | 605 | 8,10 | 1E (Hidro) |

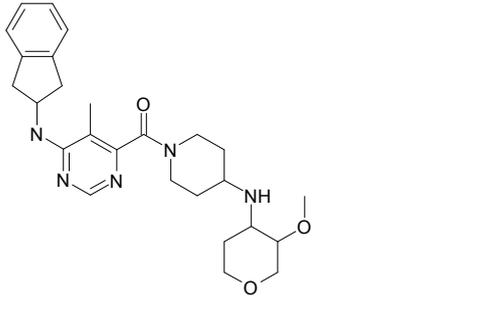
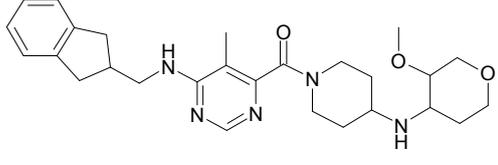
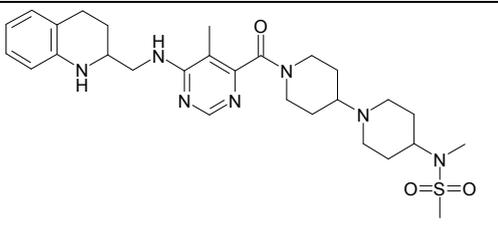
| | | | | | | |
|--------------|--|------------|--------------------------------------|------------|--------------|-------------------|
| 159ya | | 25l | 54d | 617 | 5,08 | 2M |
| 159xa | | 25b | 7h | 613 | 9,95 | 1E (Hidro) |
| 159za | | 25b | 7i | 597 | 10,52 | 1E (Hidro) |
| 159ab | | 25b | 53f | 605 | 9,0 | 1E (Hidro) |
| 159bb | | 25b | C-(3-metil-ciclo-pentil)-metil-amina | 507 | 8,53 | 1E (Hidro) |
| 159cb | | 25b | 53c | 585 | 8,77 | 1E (Hidro) |
| 159db | | 25b | 7j | 601 | 10 | 1E (Hidro) |

| | | | | | | |
|-------|---|-----|---|-----|------|------------|
| 159eb |  | 25b | 53h | 571 | 7,93 | 1E (Hidro) |
| 159fb |  | 25b | C-(5-fenil-tetrahidrofurano-3-il)-metil-amina | 571 | 7,83 | 1E (Hidro) |
| 159gb |  | 25b | 54c | 585 | 8,36 | 1E (Hidro) |
| 159hb |  | 25b | 53g | 639 | 8,94 | 1E (Hidro) |
| 159ib |  | 25l | 53g | 653 | 9,27 | 1E (Hidro) |
| 159jb |  | 25b | 55c | 585 | 8,38 | 1E (Hidro) |

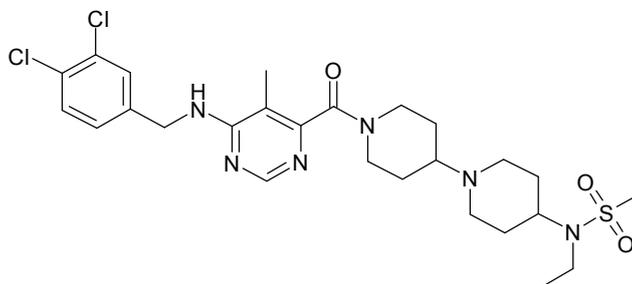
| | | | | | | |
|-------|--|------|--|-----|------|------------|
| 159kb | | 25 g | 7g | 524 | 2,87 | 1Fa |
| 159lb | | 25 g | 7f | 540 | 3,02 | 1Fa |
| 159mb | | 25b | 7r | 567 | 8,85 | 1E (Hidro) |
| 159nb | | 25b | C-biciclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-7-il-metil-amina | 527 | 7,53 | 1E (Hidro) |
| 159ob | | 25b | C-croman-2-il-metil-amina | 557 | 7,9 | 1E (Hidro) |
| 159pb | | 25b | C-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il-)-metil-amina | 555 | 8,47 | 1E (Hidro) |
| 159qb | | 25b | C-(2,3-dihidro-benzo-furan-2-il)-metil-amina | 543 | 7,4 | 1E (Hidro) |

| | | | | | | |
|-------|---|-----|--|-----|------|------------|
| 159rb |  | 25b | C-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo-furan-2-il)-metil-amina | 557 | 6,5 | 2F |
| 159sb |  | 25b | C-(6-cloro-croman-3-il)-metil-amina | 591 | 8,09 | 1E (Hidro) |
| 159tb |  | 25b | 7s | 589 | 9,8 | 1E (Hidro) |
| 159ub |  | 25b | 7t | 555 | 9,07 | 1E (Hidro) |
| 159wb |  | 25b | 7u | 589 | 9,7 | 1E (Hidro) |
| 159yb |  | 25b | 7v | 555 | 9,02 | 1E (Hidro) |

| | | | | | | |
|--------------|---|------------|--|------------|--------------|-------------------|
| 159xb |  | 25b | 7o | 587 | 9,55 | 1E (Hidro) |
| 159zb |  | 25b | 7k | 549 | 10,37 | 1E (Hidro) |
| 159ac |  | 25b | C-(tetra-hidro-piran-4-il)-metil-amina | 509 | 5,92 | 1E (Hidro) |
| 159bc |  | 25b | C-(tetra-hidro-piran-3-il)-metil-amina | 509 | 6,15 | 1E (Hidro) |
| 159cc |  | 25l | 7o | 601 | 5,40 | 2M |
| 159dc |  | 25o | C-ciclohexil-metil-amina | 446 | 1,23 | 2Gb |

| | | | | | | |
|--------|--|-----|---|-----|------|-----|
| 159ec |  | 25o | indan-2-il-amina | 466 | 1,24 | 2Gb |
| 159fc |  | 25o | C-indan-2-il-metil-amina | 480 | 2,97 | 2Ga |
| 159 gc |  | 25b | C-(1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-2-il)-metil-amina | 556 | 1,35 | 2Ca |

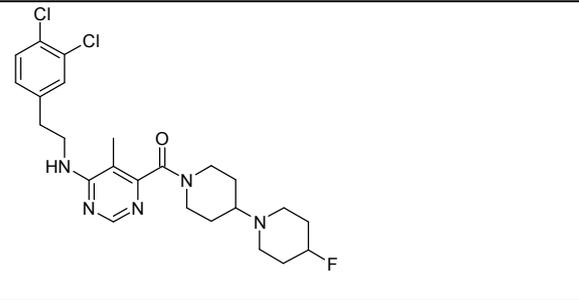
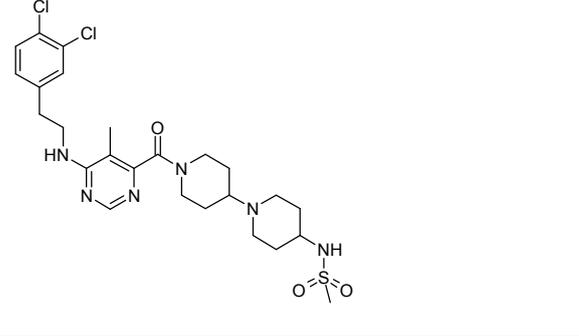
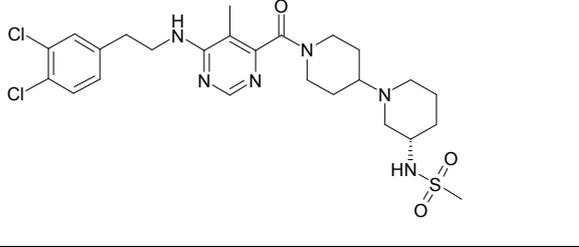
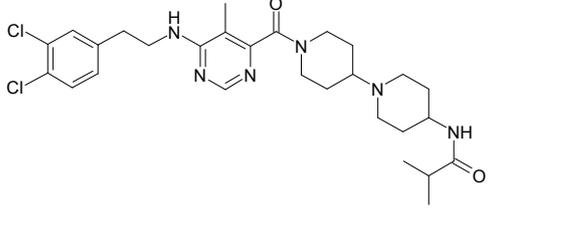
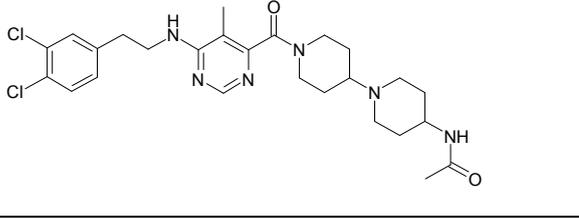
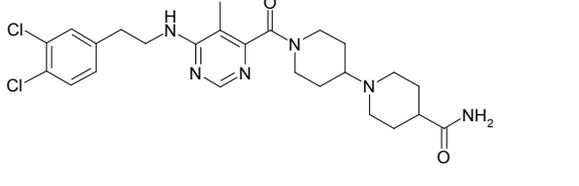
Ejemplo 160

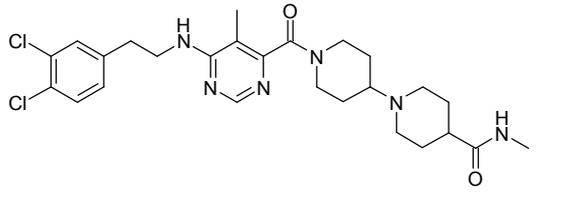
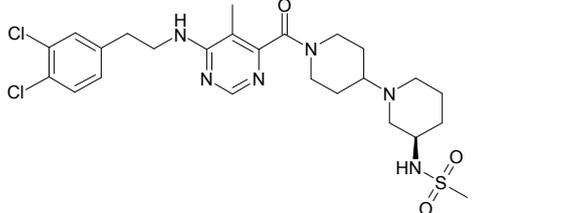
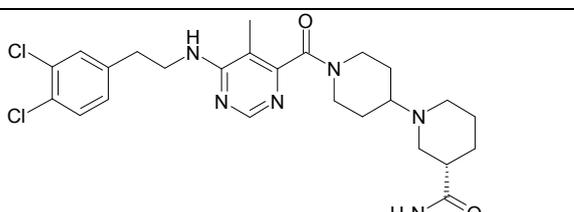
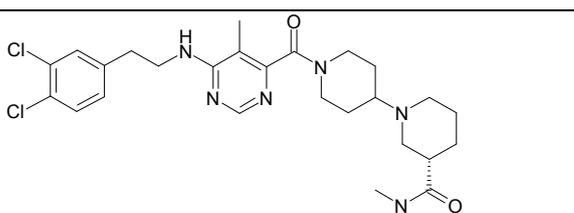
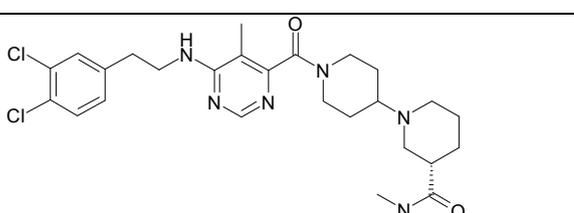
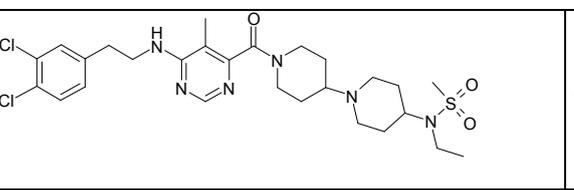
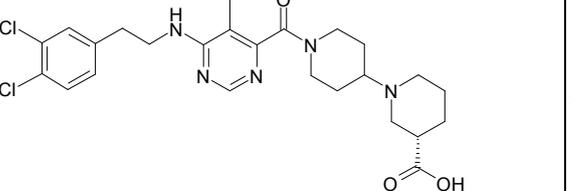


- 5 El Intermedio 28b (80 mg, 0,20 mmol), el Intermedio 13 (74 mg, 0,30 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (0,087 ml, 0,51 mmol) en 2 ml de diclorometano se agitaron a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (129 mg, 0,61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Se obtuvieron 39 mg (0,06 mmol) del producto deseado.
- 10 HPLC (Método 2F): R_t (min) = 7,25
 $[M+H]^+ = 583$

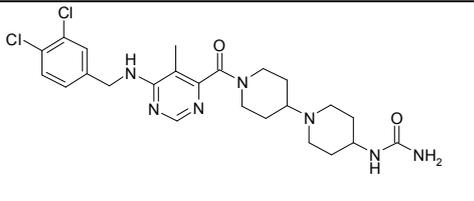
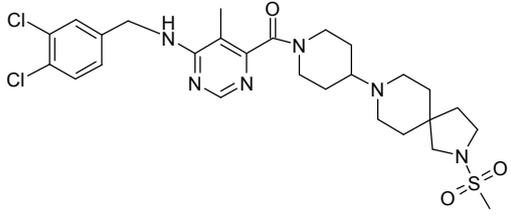
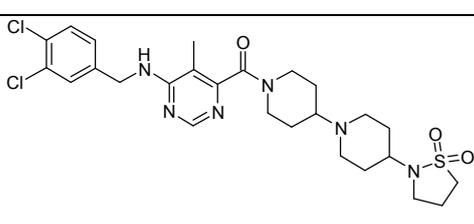
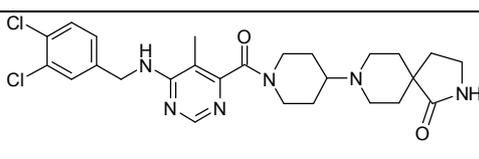
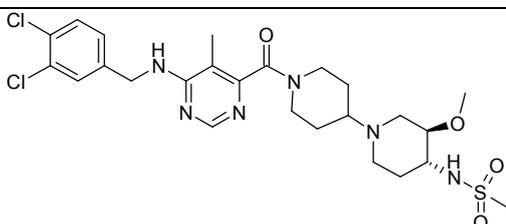
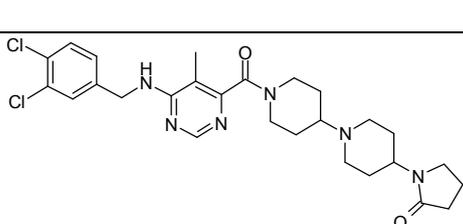
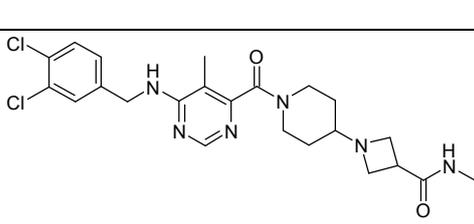
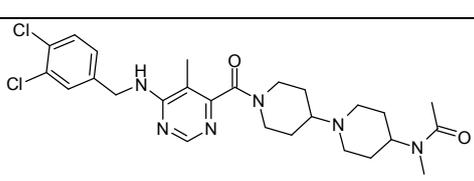
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga a la preparación del Ejemplo 160.

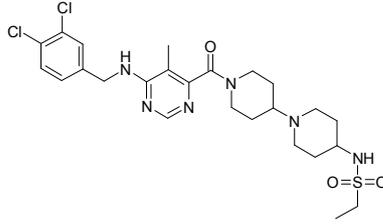
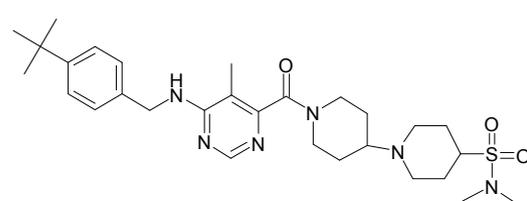
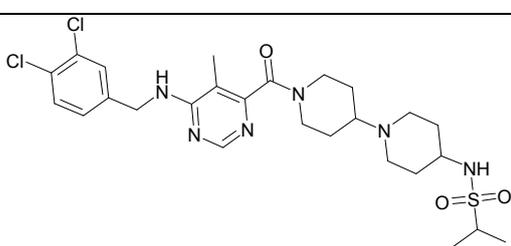
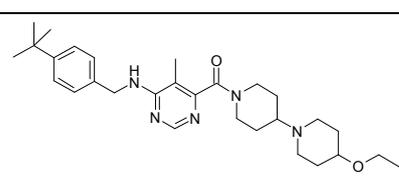
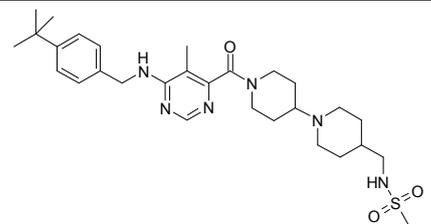
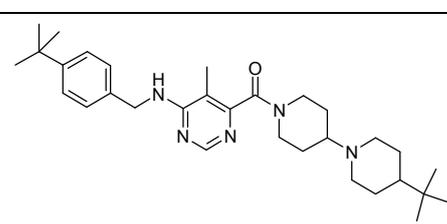
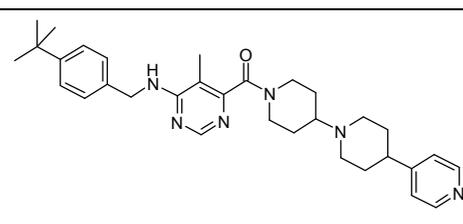
| Ej. N° | ESTRUCTURA | Compuesto Intermedio | Amina o Cetona | [M+H] ⁺ | HPLC R _t (min) | Método |
|--------|------------|----------------------|---|--------------------|---------------------------|--------|
| 161 | | 28f | N-metil-N-piperidin-4-il-metano-sulfonamida | 571 | 7,17 | 2F |
| 162 | | 28f | Morfolina | 466 | 9,97-10,27 | 1E |
| 163 | | 28f | Pirrolidina | 450 | 7,06 | 2F |
| 164 | | 28a | 4,4-difluoro-piperidina | 512 | 8,17 | 1E |
| 165 | | 28a | (R)-pirrolidin-3-ol | 478 | 7,62 | 1E |
| 166 | | 28a | (S)-pirrolidin-3-ol | 478 | 7,57 | 1E |

| | | | | | | |
|-----|---|-----|---|-----|------|-------------|
| 167 |  | 28a | 4-fluoro-piperidina | 494 | 7,37 | 2F |
| 168 |  | 28a | N-piperidin-4-il-metan-sulfonamida | 569 | 7,28 | 1E (Fusión) |
| 169 |  | 28a | (S)-N-piperidin-3-il-metan-sulfonamida | 569 | 8,50 | 1E |
| 170 |  | 28a | N-piperidin-4-il-isobutir-amida | 561 | 7,58 | 1E |
| 171 |  | 28a | N-piperidin-4-il-acetamida | 533 | 7,07 | 2F |
| 172 |  | 28a | Amida del ácido piperidin-4-carboxílico | 519 | 7,07 | 1E (Fusión) |

| | | | | | | |
|-----|---|-----|--|-----|------|-------------|
| 173 |  | 28a | Metil-amida del ácido piperidin-4-carboxílico | 533 | 7,73 | 1E (Fusión) |
| 174 |  | 28a | (R)-N-piperidin-3-il-metan-sulfonamida | 569 | 8,48 | 1E (Fusión) |
| 175 |  | 28a | Amida del ácido (S)-piperidina-3-carboxílico | 519 | 8,70 | 1E (Fusión) |
| 176 |  | 28a | Metil amida del ácido (S)-piperidina-3-carboxílico | 533 | 7,03 | 2F |
| 177 |  | 28a | Dimetil amida del ácido (S)-piperidina-3-carboxílico | 547 | 7,15 | 2F |
| 178 |  | 28a | N-etil-N-piperidin-4-il-metano-sulfonamida | 597 | 9,62 | 1E (Hidro) |
| 179 |  | 28a | Ácido (S)-piperidina-3-carboxílico | 520 | 6,60 | 1E (Fusión) |

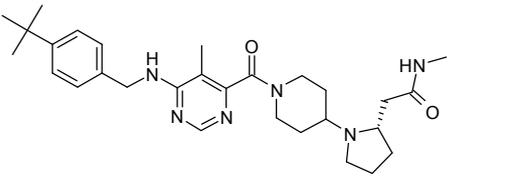
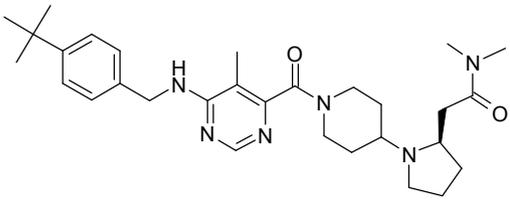
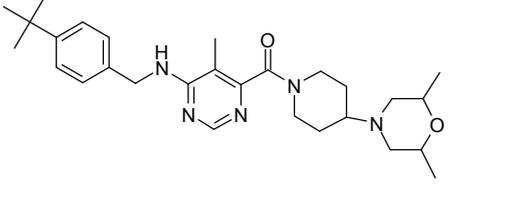
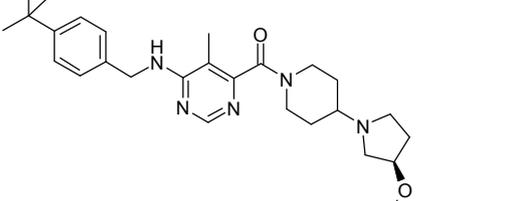
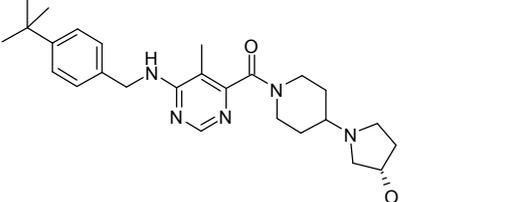
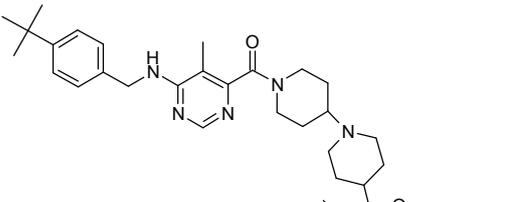
| | | | | | | |
|-----|--|-----|---|-----|------|------------|
| 180 | | 28b | Metil-(3-metil-oxetan-3-il-metil)-amina | 492 | 8,05 | 1E (Hidro) |
| 181 | | 28b | 2-(metoxi-etil)-metil-amina | 466 | 7,72 | 1E (Hidro) |
| 182 | | 28b | Metil-amino-acetonitrilo | 447 | 8,00 | 1E (Hidro) |
| 183 | | 28b | 2,3-dihidro-1H-isoindol | 496 | 9,52 | 1E (Hidro) |
| 184 | | 28b | 4-trifluoro-metil-piperidina | 530 | 9,60 | 1E (Hidro) |
| 185 | | 28b | 18 | 585 | 7,33 | 1E (Hidro) |
| 186 | | 28b | Metil-amida del ácido piperidin-4-carboxílico | 519 | 7,42 | 1E (Hidro) |

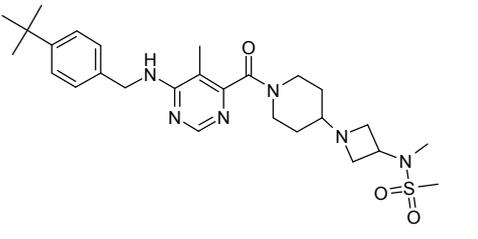
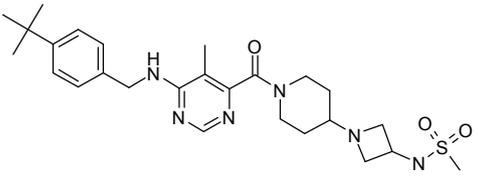
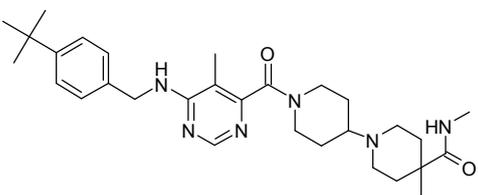
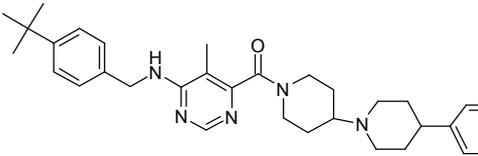
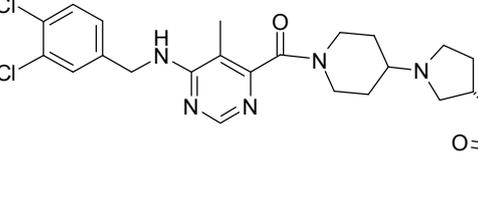
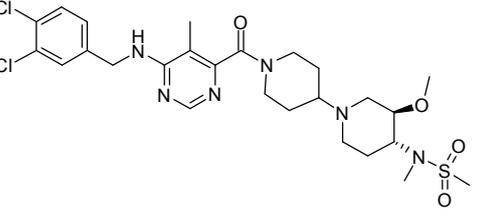
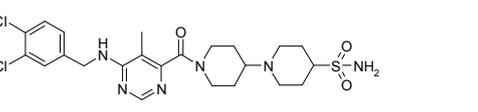
| | | | | | | |
|-----|---|-----|---|-----|------|------------|
| 187 |  | 28b | Piperidin-4-il-urea | 520 | 7,05 | 2F |
| 188 |  | 28b | 2-metansul-fonil-2,8-diaza-espiro[4,5]-decano | 595 | 8,32 | 1E (Hidro) |
| 189 |  | 28b | 4-(1,1-dioxo-iso-tiazolidin-2-il)-piperidina | 581 | 8,23 | 1E (Hidro) |
| 190 |  | 28b | 2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona | 531 | 7,58 | 1E (Hidro) |
| 191 |  | 28b | 16a | 585 | 7,65 | 1E (Hidro) |
| 192 |  | 28b | 1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona | 545 | 8,08 | 1E (Hidro) |
| 193 |  | 28b | Metil-amida del ácido azetidin-3-carboxílico | 491 | 7,55 | 1E (Hidro) |
| 194 |  | 28b | N-metil-N-piperidin-4-il-acetamida | 533 | 7,87 | 1E (Hidro) |

| | | | | | | |
|-----|---|-----|---|-----|-------|------------|
| 195 |  | 28b | Piperidin-4-il-amida del ácido etanosulfónico | 569 | 8,15 | 1E (Hidro) |
| 196 |  | 28c | Dimetil-amida del ácido piperidina-4-sulfónico | 557 | 9,11 | 1E (Hidro) |
| 197 |  | 28b | Piperidin-4-il-amida del ácido propan-2-sulfónico | 583 | 8,37 | 1E (Hidro) |
| 198 |  | 28c | 4-etoxi-piperidina | 494 | 10,75 | 1E (Hidro) |
| 199 |  | 28c | N-piperidin-4-metil-metan-sulfonamida | 557 | 9,45 | 1E (Hidro) |
| 200 |  | 28c | 4-terc-butil-piperidina | 506 | 7,86 | 2F |
| 201 |  | 28c | 4-(piperidin-4-il)-piridina | 527 | 10,88 | 1E (Hidro) |

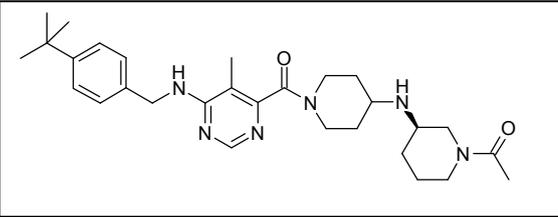
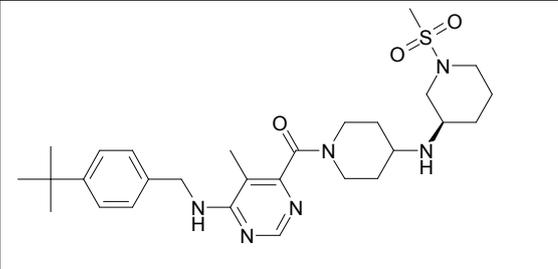
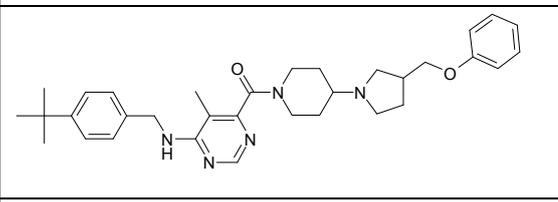
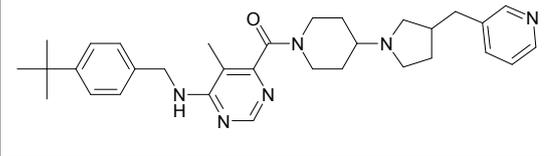
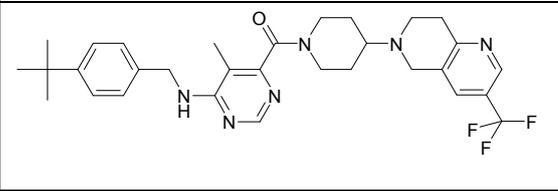
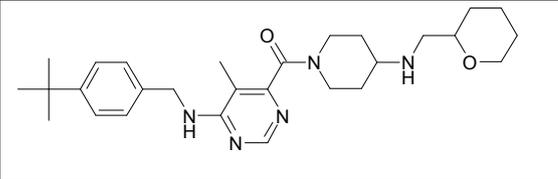
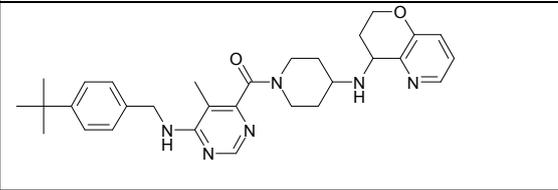
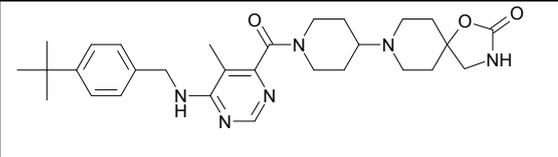
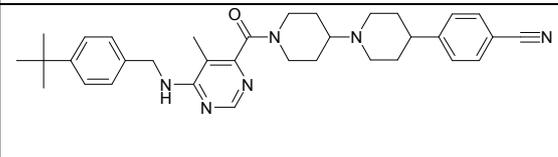
| | | | | | | |
|-----|--|-----|---|-----|-------|------------|
| 202 | | 28c | Piperidina-4-carbonitrilo | 475 | 9,77 | 1E (Hidro) |
| 203 | | 28c | 4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidina | 578 | 11,05 | 1E (Hidro) |
| 204 | | 28c | 2-(piperidin-4-iloxi)-piridina | 543 | 10,38 | 1E (Hidro) |
| 205 | | 28c | Piperidin-4-il-amida del ácido propan-2-sulfónico | 571 | 9,12 | 1E (Hidro) |
| 206 | | 28c | N-etil-N-piperidin-4-il-metano-sulfonamida | 571 | 10,18 | 1E (Hidro) |
| 207 | | 28g | Dimetil-amida del ácido piperidina-4-sulfónico | 571 | 9,67 | 1E (Hidro) |

| | | | | | | |
|-----|--|-----|---|-----|------|------------|
| 208 | | 28c | 4-metoxi-piperidina | 480 | 2,21 | 2G |
| 209 | | 28c | 2-metil-morfolina | 466 | 3,46 | 2F |
| 210 | | 28c | 3-fenil-pirrolidina | 512 | 9,68 | 2F |
| 211 | | 28c | sec-butil amida del ácido piperidin-4-carboxílico | 549 | 9,53 | 1E (Hidro) |
| 212 | | 28c | 4-(3,5-dimetil-[1,2,4]-triazol-4-il)-piperidina | 545 | 8,93 | 1E (Hidro) |
| 213 | | 28c | 4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-piperidina | 532 | 8,21 | 2F |
| 214 | | 28c | N-metil-2-(R)-(pirrolidin-2-il) acetamida | 507 | 9,35 | 1E (Hidro) |

| | | | | | | |
|-----|---|-----|--|-----|------|---------------|
| 215 |  | 28c | N-metil-2-(S)- (pirrolidin-2-il) acetamida | 507 | 9,24 | 1E (Hidro) |
| 216 |  | 28c | N,N-dimetil-2-(R)- (pirrolidin-2-il) acetamida | 521 | 9,71 | 1E (Hidro) |
| 217 |  | 28c | N,N-dimetil-2-(S)- (pirrolidin-2-il) acetamida | 521 | 9,72 | 1E (Hidro) |
| 218 |  | 28c | 2,6-dimetil-morfolina | 480 | 8,92 | 2F |
| 219 |  | 28c | (R)-3-metoxi- pirrolidina | 466 | 7,23 | 2F |
| 220 |  | 28c | (S)-3-metoxi- pirrolidina | 466 | 7,23 | 2F |
| 221 |  | 28c | Metil-amida del ácido piperidina-4-sulfónico | 543 | 8,50 | 1E (Hidro) |

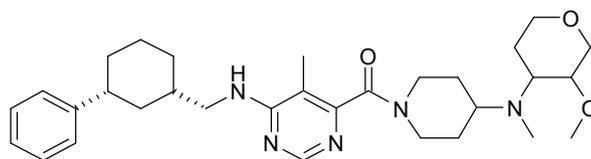
| | | | | | | |
|-----|---|-----|--|-----|-------|------------|
| 222 |  | 28c | N-azetidín-3-il-N-metilmetano-sulfonamida | 529 | 8,65 | 1E (Hidro) |
| 223 |  | 28c | N-azetidín-3-il-metano-sulfonamida | 515 | 8,02 | 1E (Hidro) |
| 224 |  | 28c | Metil-amida del ácido 4-metil-piperidina-4-carboxílico | 521 | 9,00 | 1E (Hidro) |
| 225 |  | 28c | 4-fenil-piperidina | 526 | 10,83 | 1E (Hidro) |
| 226 |  | 28b | N-metil-N-(S)-(pirrolidín-3-il)-metano-sulfonamida | 555 | 8,04 | 1E (Hidro) |
| 227 |  | 28b | 16b | 599 | 8,13 | 1E (Hidro) |
| 228 |  | 28b | Amida del ácido piperidina-4-sulfónico | 541 | 7,12 | 1E (Hidro) |

| | | | | | | |
|-------|--|-----|---|-----|-------|------------|
| 228a | | 28c | Metil-(tetra- hidro-piran- 3-il)-amina | 480 | 10,05 | 1E (Hidro) |
| 228b | | 41b | 3-metoxi- tetrahidro- piran-4-ona | 522 | 9,25 | 1E (Hidro) |
| 228c | | 41a | 3-metoxi- tetrahidro- piran-4-ona | 496 | 8,87 | 1E (Hidro) |
| 228d | | 41a | 3-fluoro- tetrahidro- piran-4-ona | 484 | | 1E (Hidro) |
| 228e | | 41a | N-carb-etoxi- 3-metoxi-4- piperidona | 567 | 7,42 | 2F |
| 228f | | 41a | 4- cromanona | 514 | 10,31 | 1E (Hidro) |
| 228g | | 41a | 43 | 530 | 9,76 | 1E (Hidro) |
| 228ga | | 28c | 47a | 496 | 5,77 | 2M |
| 228gb | | 28c | 1-(2-metoxi- etil)- 3a,4,5,6,7,7a -hexahidro- 1H-pirazolo- [3,4- c]piridina | 546 | 9,55 | 1E (Hidro) |

| | | | | | | |
|-----------|---|-----|--|-----|-------|------------|
| 228 gc |  | 28c | 1-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-etanona | 507 | 8,85 | 1E (Hidro) |
| 228 gd |  | 28c | (R)-1-metanosulfonil-piperidin-3-ilamina | 543 | 9,11 | 1E (Hidro) |
| 228 ge |  | 28c | 3-fenoximetil-pirrolidina | 542 | 10,92 | 1E (Hidro) |
| 228 gf |  | 28c | 3-pirrolidin-3-il-piridina | 527 | 10,00 | 1E (Hidro) |
| 228 gg |  | 28c | 3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina | 567 | 7,69 | 2F |
| 228 gh |  | 28c | C-(tetrahidropiran-2-il)metilamina | 480 | 2,09 | 2Cb |
| 228 gi |  | 28c | 56 | 515 | 2,18 | 2Cb |
| 228 gj |  | 28c | 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona | 521 | 8,30 | 1E (Hidro) |
| 228 gk |  | 28c | 4-piperidin-4-il-benzonitrilo | 551 | 10,35 | 1E (Hidro) |

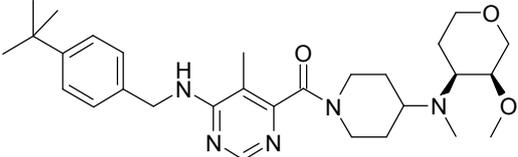
| | | | | | | |
|-------------------|--|------------|---------------------------------------|------------|--------------|-------------------|
| 228 gl | | 28c | 4-(3,4-difluorobencil)-piperidina | 576 | 11,42 | 1E (Hidro) |
| 228 gm | | 28c | 8-aza-biciclo[3,2,1]octan-3-ol | 492 | 9,30 | 1E (Hidro) |
| 228 gn | | 28c | 45 | 496 | 5,96 | 2M |
| 228 go | | 41a | 3-metoxi-tetrahidropiran-4-ona | 508 | 5,77 | 2M |
| 228 gp | | 41a | 3-tetrazol-2-il-tetrahidropiran-4-ona | 534 | 7,09 | 2F |

Ejemplo 228h

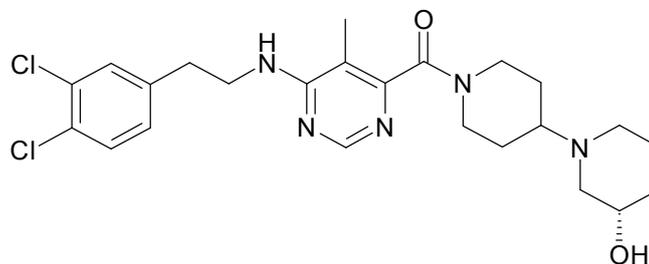


5 El Ejemplo 228b (22 mg, 0,032 mmol), formaldehído (0,003 ml, 0,096 mmol), N,N-diisopropil-etilamina (0,008 ml, 0,048 mmol) y ácido trifluoroacético (0,005 ml) en 1,5 ml de metanol se agitaron a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió cianoborohidruro sódico (10 mg, 0,160 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La fase orgánica se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Isolute gel de sílice cartucho 5 g, eluyente: acetato de etilo/metanol = 7:3%). Se obtuvieron 8,4 mg (0,016 mmol) del producto deseado.

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga a la preparación del Ejemplo 228h.

| Ej. N° | ESTRUCTURA | Ejemplo de partida | [M+H] ⁺ | HPLC R _t . (min) | Método |
|--------|---|--------------------|--------------------|-----------------------------|--------|
| 228 ha |  | 228 ga | 510 | 5,72 | 2M |

Ejemplo 229



5

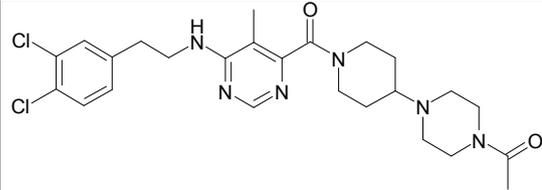
El Intermedio 28a (100 mg, 0,25 mmol), (S)-3-hidroxipiperidina (67 mg, 0,49 mmol) y ortoformiato de trimetilo (1,07 ml, 9,82 mmol) en 5 ml de metanol se agitaron a 60°C durante 1 h. Se añadió complejo de 2-picolina borano (26 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Se obtuvieron 64 mg (0,13 mmol) del producto deseado.

10

HPLC (Método 1E): R_t. (min) = 7,18

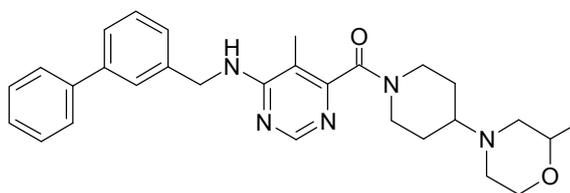
[M+H]⁺ = 492

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga a la preparación del Ejemplo 229.

| Ej. N° | ESTRUCTURA | Intermedio | Amina | [M+H] ⁺ | HPLC R _t . (min) | Método |
|--------|---|------------|--------------------------|--------------------|-----------------------------|--------|
| 230 |  | 28a | 1-piperazin-1-il-etanona | 519 | 7,13 | 2F |

| | | | | | | |
|-----|--|-----|--|-----|------|-------------|
| 231 | | 28a | (R)-piperidin-3-ol | 492 | 7,35 | 1E (Fusión) |
| 232 | | 28a | Amida del ácido (R)-pirrolidin-3-carboxílico | 505 | 7,83 | 1E (Fusión) |
| 233 | | 28b | 3-fluoro-piperidina | 480 | 8,32 | 1E (Hidro) |

Ejemplo 234



- 5 El Intermedio 28d (20 mg, 0,05 mmol), 2-metil-morfolina (0,012 ml, 0,10 mmol), triacetoxiborohidruo sódico (43 mg, 0,20 mmol), ácido acético (0,05 ml) y ortoformiato de trimetilo (0,05 ml) en 0,9 ml de DMA se agitaron a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Se obtuvieron 3 mg (0,006 mmol) del producto deseado.

HPLC (Método A): R_f (min) = 1,74

$[M+H]^+ = 486$

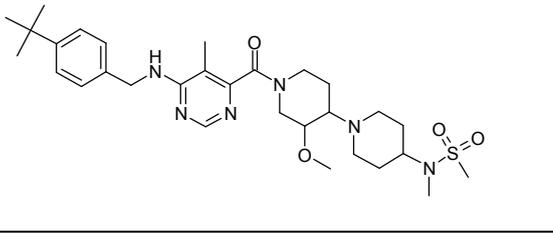
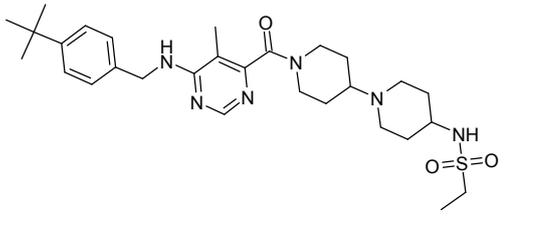
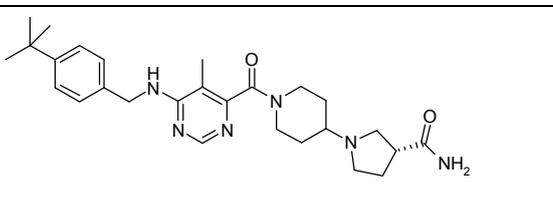
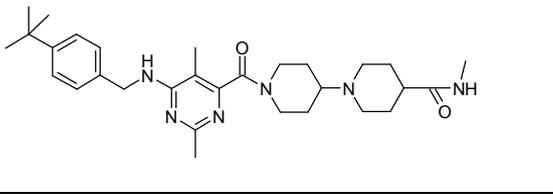
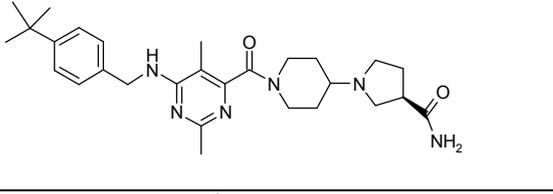
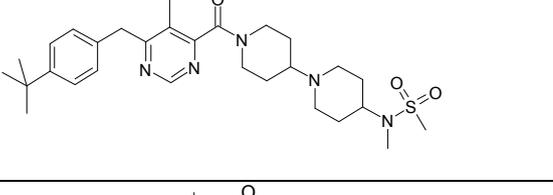
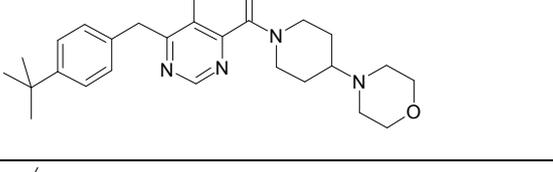
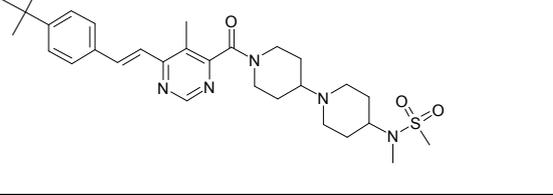
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga a la preparación del Ejemplo 234.

| Ej. N° | ESTRUCTURA | Compuesto Intermedio | Amina | [M+H] ⁺ | HPLC R _t (min) | Método |
|--------|------------|----------------------|------------------------------|--------------------|---------------------------|--------|
| 235 | | 28b | Azepano | 476 | 1,72 | 2A |
| 236 | | 28d | Dimetil-piperidin-4-il-amina | 513 | 1,64 | 2A |
| 237 | | 28a | 2-metil-morfolina | 492 | 1,72 | 2A |
| 238 | | 28b | Pirrolidin-3-ol | 464 | 1,65 | 2A |
| 239 | | 28d | Pirrolidin-3-ol | 472 | 1,71 | 2A |
| 240 | | 28a | 2-fenil-morfolina | 554 | 1,84 | 2A |
| 241 | | 28a | Pirrolidin-3-ol | 478 | 1,68 | 2A |

HPLC-MS (Método 1E Hidro): R_t. (min) = 9,2[M+H]⁺ = 521

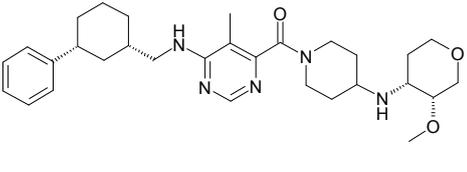
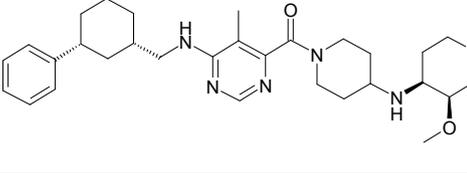
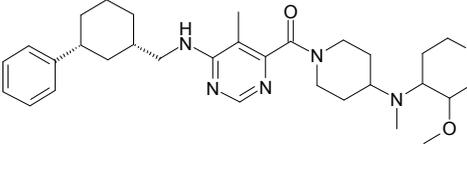
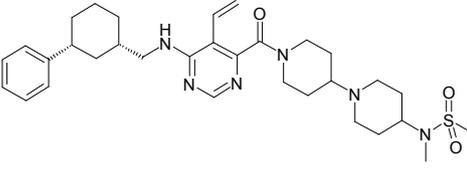
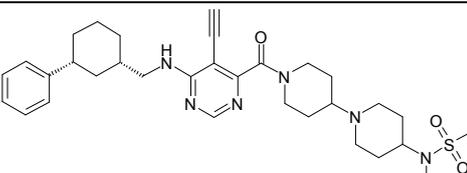
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga a la preparación del Ejemplo 248.

| Ej. N° | ESTRUCTURA | Compuesto Intermedio | Amina | [M+H] ⁺ | HPLC R _t . (min) | Método |
|--------|------------|----------------------|---|--------------------|-----------------------------|-------------|
| 249 | | 27i | 20a | 568 | 10,07 | 1E (Hidro) |
| 250 | | 27c | 1-pirrolidin-3-il-piperidina | 436 | 1,5 | 1E (Hidro) |
| 251 | | 27c | [1,3']-Bipirrolidinilo | 422 | 10,35 | 1E (Hidro) |
| 252 | | 27a | Amida del ácido [1,4']-bipiperidinil-4'-carboxílico | 519 | 8,60 | 1E (Fusión) |
| 253 | | 27a | 4-pirrolidin-1-il-piperidina | 462 | 7,07 | 2F |
| 254 | | 27b | 20g | 555 | 7,50 | 1E (Hidro) |

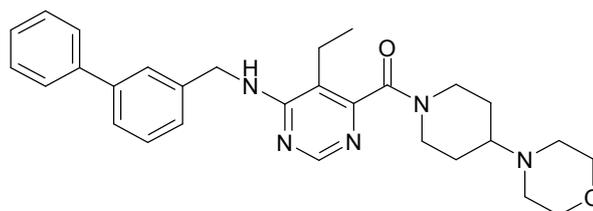
| | | | | | | |
|-----|---|-----|----------------------------|-----|------|------------|
| 263 |  | 27c | 20m | 587 | 8,79 | 2F |
| 264 |  | 27c | 20e | 557 | 8,85 | 1E (Hidro) |
| 265 |  | 27c | 20l | 479 | 8,37 | 1E (Hidro) |
| 266 |  | 27e | 20f | 521 | 9,2 | 1E (Hidro) |
| 267 |  | 27e | 20l | 493 | 8,93 | 1E (Hidro) |
| 268 |  | 39b | 20a | 542 | 3,54 | 2F |
| 269 |  | 39b | 4-piperidin-4-il-morfolina | 436 | 7,46 | 2F |
| 270 |  | 39a | 20a | 553 | 8,28 | 2F |

| | | | | | | |
|------|--|-----|---|-----|-------|------------|
| 271 | | 39a | 4- <i>piperidin-4- il-morfolina</i> | 449 | 7,60 | 2F |
| 272 | | 39c | 20a | 556 | 7,98 | 2F |
| 273 | | 39c | 4- <i>piperidin-4- il-morfolina</i> | 450 | 7,29 | 2F |
| 274 | | 39d | 24 | 554 | 8,28 | 1E (Hidro) |
| 275 | | 39d | [1,4']- bipiperidinil-4- ol | 477 | 7,77 | 1E (Hidro) |
| 275a | | 27c | 20la | 480 | 10,03 | 1E (Hidro) |
| 275b | | 27c | 20lb | 510 | 9,48 | 1E (Hidro) |
| 275c | | 27c | 20lc | 508 | 10,27 | 1E (Hidro) |

| | | | | | | |
|--------------|--|-------------|------|------------|--------------|-------------------|
| 275d | | 27c | 20ld | 514 | 10,13 | 1E (Hidro) |
| 275da | | 27hc | 20lg | 526 | 9,16 | 1E (Hidro) |
| 275db | | 27hd | 20lg | 526 | 9,18 | 1E (Hidro) |
| 275dc | | 27hs | 20lg | 508 | 7,25 | 1F |
| 275dd | | 27hf | 20lf | 494 | 6,53 | 2F |
| 275de | | 27hr | 20lg | 508 | 8,55 | 1E (Hidro) |
| 275df | | 27he | 20lg | 494 | 8,07 | 1E (Hidro) |
| 275dg | | 27hf | 20lg | 494 | 8,10 | 1E (Hidro) |

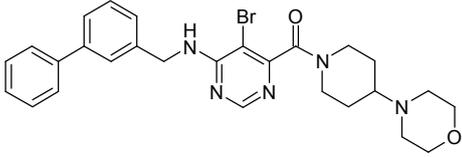
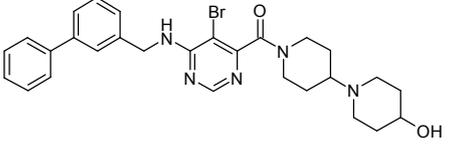
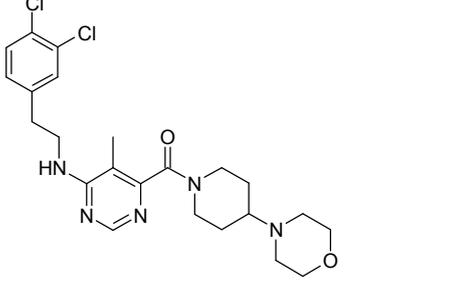
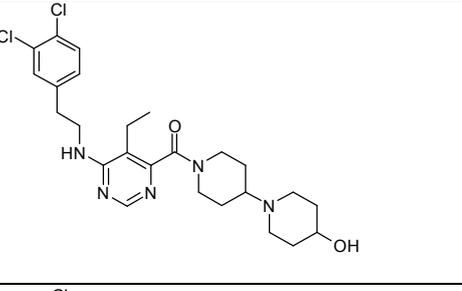
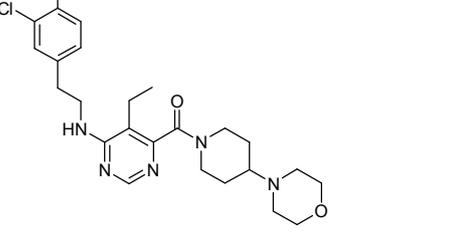
| | | | | | | |
|--------------|---|-------------|------|------------|-------------|-------------------|
| 275dh |  | 27ha | 20f | 522 | 9,03 | 1E (Hidro) |
| 275di |  | 27ha | 20g | 522 | 9,00 | 1E (Hidro) |
| 275dj |  | 27ha | 20la | 536 | 9,76 | 1E (Hidro) |
| 275dk |  | 27ib | 20a | 595 | 2,16 | 2Cb |
| 275dl |  | 27ic | 20a | 593 | 2,20 | 2Cb |

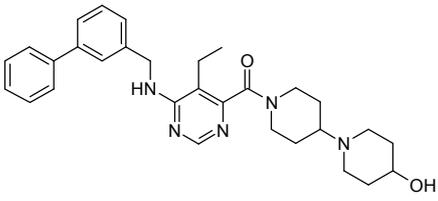
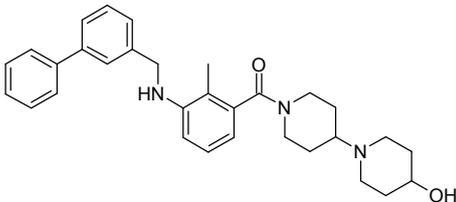
Ejemplo 276



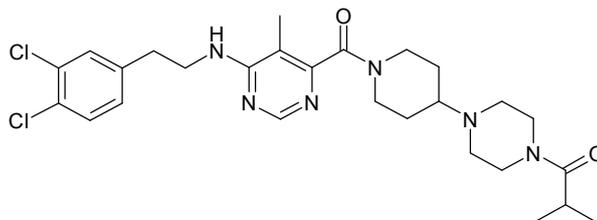
- 5 El Intermedio 27 g (50 mg, 0,14 mmol), HATU (55 mg, 0,14 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (0,05 ml, 0,28 mmol) en 2 ml de DMF se agitaron a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió 4-piperidin-4-il-morfolina (24 mg, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 3h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se disolvió en diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Se obtuvieron 80 mg (0,13 mmol) del producto deseado.
- 10 HPLC (Método C): R_t (min) = 1,57
 $[M+H]^+ = 486$

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga a la preparación del Ejemplo 276.

| Ej. Nº | ESTRUCTURA | Compuesto Intermedio | Amina | [M+H] ⁺ | HPLC R _t (min) | Método |
|--------|---|----------------------|----------------------------|--------------------|---------------------------|--------|
| 277 |  | 27h | 4-piperidin-4-il-morfolina | 536 | 1,69 | 2C |
| 278 |  | 27h | [1,4']-Bipiperidinil-4-ol | 550 | 1,65 | 2C |
| 279 |  | 27a | 4-piperidin-4-il-morfolina | 478 | 1,52 | 2C |
| 280 |  | 27f | [1,4']-Bipiperidinil-4-ol | 506 | 1,52 | 2C |
| 281 |  | 27f | 4-piperidin-4-il-morfolina | 492 | 1,53 | 2C |

| | | | | | | |
|-----|---|-----|---------------------------|-----|------|----|
| 282 |  | 27g | [1,4']-Bipiperidinil-4-ol | 500 | 1,55 | 2C |
| 283 |  | 39e | [1,4']-Bipiperidinil-4-ol | 484 | 1,66 | 2C |

Ejemplo 284

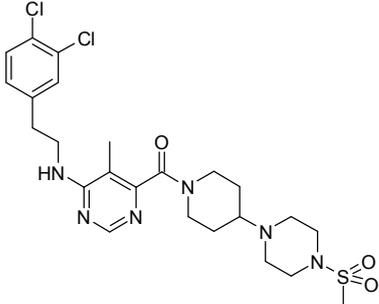


- 5 El Intermedio 30 (45 mg, 0,088 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,27 mmol) se disolvieron en 5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadió cloruro de isobutirilo (0,01 ml, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 min, después se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se suspendió y se agitó en éter diisopropílico y el sólido se retiró por filtración para obtener 30 mg (0,05 mmol) del compuesto deseado.

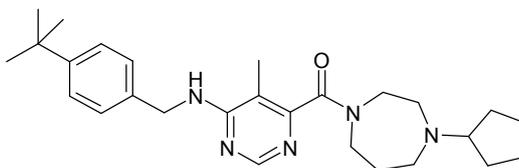
HPLC (Método 1E): R_t (min) = 7,02

- 10 [M+H]⁺ = 547

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga a la preparación del Ejemplo 284.

| Ej. N° | ESTRUCTURA | Compuesto Intermedio | Cloruro | [M+H] ⁺ | HPLC R _t (min) | Método |
|--------|---|----------------------|-----------------------------|--------------------|---------------------------|--------|
| 285 |  | 30 | Cloruro de metano-sulfonilo | 555 | 6,91 | 2F |

Ejemplo 286



- 5 El Intermedio 32 (100 mg, 0,26 mmol) y ciclopentanona (0,02 ml, 0,26 mmol) en 2 ml de diclorometano se agitaron a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (132 mg, 0,62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Se obtuvieron 31 mg (0,07 mmol) del producto deseado.

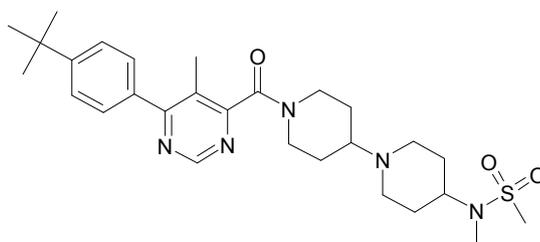
HPLC (Método 2F): R_t (min) = 7,52

$[M+H]^+ = 450$

- 10 Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga a la preparación del Ejemplo 286.

| Ej. N° | ESTRUCTURA | Compuesto Intermedio | Cetona | $[M+H]^+$ | HPLC R_t (min) | Método |
|--------|------------|----------------------|------------------------|-----------|------------------|--------|
| 287 | | 32 | Acetona | 424 | 7,24 | 2F |
| 288 | | 32 | Tetrahidro-piran-4-ona | 466 | 7,18 | 2F |

Ejemplo 289



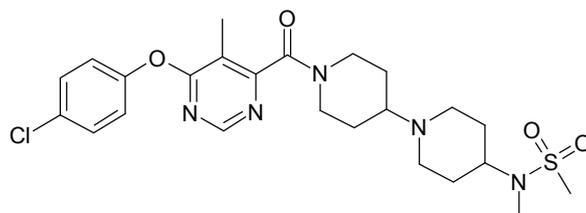
- 15 El Intermedio 25b (200 mg, 0,46 mmol), ácido 4-terc-butilfenilborónico (99 mg, 0,56 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (53 mg, 0,05 mmol) y 0,56 ml de una solución acuosa 2 M de carbonato sódico en 2 ml de 1,2-dimetoxietano se agitaron a 80°C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución

acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de Si Isolute (5 g); eluyente: acetato de etilo/metanol = 95/5%). Se obtuvieron 41 mg (0,08 mmol) del producto deseado.

HPLC-MS (Método 1E Hidro): R_t (min) = 9,93

5 $[M+H]^+ = 528$

Ejemplo 290



10 El Intermedio 25b (60 mg, 0,14 mmol) y 4-clorofenol (0,014 ml, 0,14 mmol) se disolvieron en 2 ml de DMF. Se añadió carbonato de cesio (45 mg, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se concentró al vacío, el producto en bruto se disolvió en diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de Si Isolute (5 g); eluyente: diclorometano/acetato de etilo = 90/1%). Se obtuvieron 50 mg (0,09 mmol) del producto deseado.

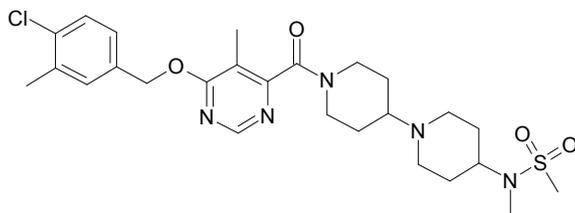
HPLC-MS (Método 1E Hidro): R_t (min) = 8,9

15 $[M+H]^+ = 522$

El siguiente ejemplo se sintetizó de forma análoga a la preparación del Ejemplo 290.

| Ej. N° | ESTRUCTURA | Compuesto Intermedio | Fenol | $[M+H]^+$ | HPLC R_t (min) | Método |
|--------|------------|----------------------|--------------------|-----------|------------------|--------|
| 291 | | 25b | 4-terc-butil-fenol | 544 | 7,64 | 2F |

Ejemplo 292



20 Se suspendieron hidruro sódico (19 mg, 0,46 mmol) y 4-cloro-3-metilbencilalcohol (44 mg, 0,28 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después se añadió el Intermedio 25b (100 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante una noche. El disolvente se concentró al vacío, el producto en bruto se disolvió en diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho

25

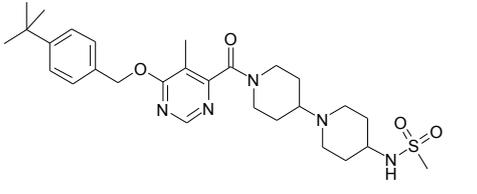
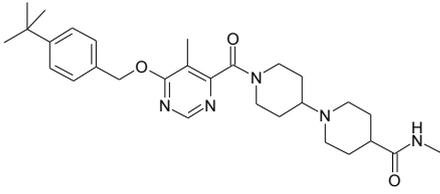
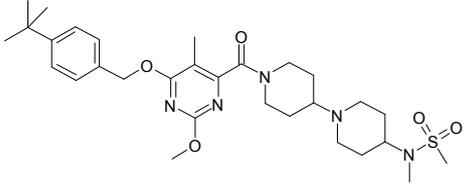
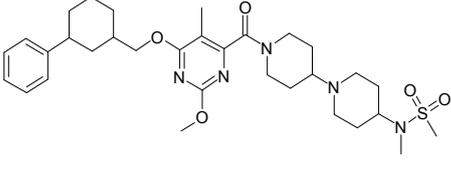
de Si Isolute (5 g); eluyente: diclorometano/metanol = 95/5%). Se obtuvieron 40 mg (0,07 mmol) del producto deseado.

HPLC-MS (Método 1E Hidro): R_t (min) = 9,95

$[M+H]^+ = 550$

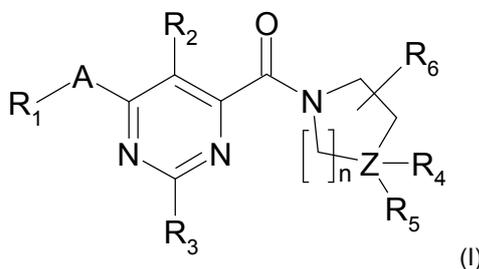
5 Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga a la preparación del Ejemplo 292.

| Ej. N° | ESTRUCTURA | Compuesto Intermedio | Fenol | $[M+H]^+$ | HPLC R_t (min) | Método |
|--------|------------|----------------------|-----------------------------------|-----------|------------------|------------|
| 293 | | 25b | 4-hidroxi-metil-benzonitrilo | 527 | 8,17 | 1E (Hidro) |
| 294 | | 25b | (3-fluoro-4-metil-fenil)-metanol | 534 | 9,12 | 1E (Hidro) |
| 295 | | 25b | (1-fenil-pirrolidin-3-il)-metanol | 571 | 10,2 | 1E (Hidro) |
| 296 | | 25b | (4-terc-butil-fenil)-metanol | 558 | 2,71 | 1F |
| 297 | | 25f | (4-terc-butil-fenil)-metanol | 466 | 9,50 | 1E (Hidro) |
| 298 | | 25h | (4-terc-butil-fenil)-metanol | 453 | 8,01 | 2F |

| | | | | | | |
|-----|--|-----|------------------------------|-----|-------|---------------|
| 299 |  | 25a | (4-terc-butil-fenil)-metanol | 544 | 9,68 | 1E (Hidro) |
| 300 |  | 25d | (4-terc-butil-fenil)-metanol | 508 | 10,25 | 1E (Hidro) |
| 301 |  | 25n | (4-terc-butil-fenil)-metanol | 588 | 2,20 | 2Ca |
| 302 |  | 25n | (3-Fenil-ciclohexil)-metanol | 614 | 2,18 | 2Ca |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



en la que R₁ es -L₁-R₇,

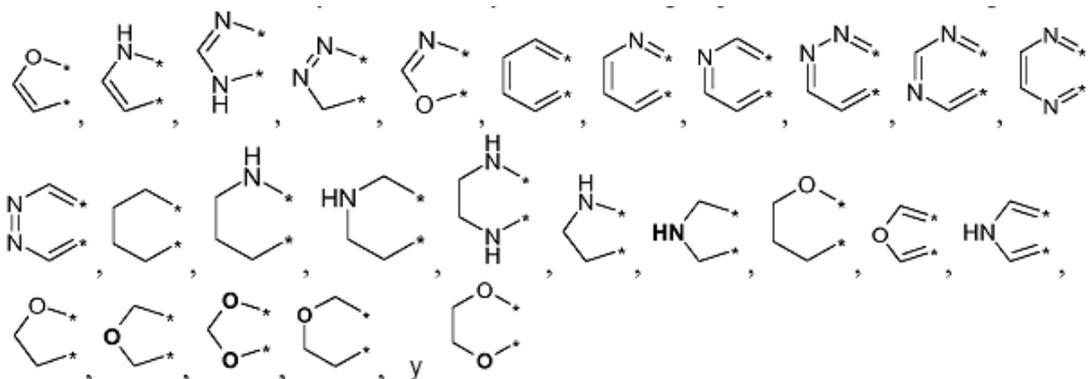
5 y en la que L₁ es un enlace o un grupo seleccionado entre metileno, etileno y etenileno,

y en la que R₇ es un anillo seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxepanilo, fenilo, piridilo y furanilo,

en la que L₁, si es diferente de un enlace, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre metilo y etilo,

10 en la que el anillo R₇ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F, -Cl, -metilo, -etilo, -propilo, -i-propilo, -ciclopropilo, -t-butilo, -CF₃, -O-CF₃, -CN, -O-metilo, -furanilo y -fenilo, en donde dicho furanilo y dicho fenilo están sustituidos, opcionalmente de manera independiente, con uno o más grupos seleccionados entre -alquilo C₁-C₆, halógeno, -OCH₃, -CF₃ y -OCF₃,

o en la que R₇ está sustituido bi-valentemente con uno o más grupos seleccionados de entre



15

en dos átomos del anillo vecinos de modo que se forma un anillo reasociado;

en donde R₂ se selecciona entre -H, -halógeno, -CN, -O-alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄, -CH=CH₂, -C≡CH, -CF₃, -OCF₃, -OCF₂H y -OCFH₂;

en donde R₃ se selecciona entre -H, -metilo, -etilo, -propilo, -i-propilo, -ciclopropilo, -OCH₃ y -CN;

20 en donde R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre un par de electrones, -H, y un grupo seleccionado entre -alquilo C₁-C₆, -NH₂, -cicloalquilo C₃-C₈, -heterociclilo C₃-C₈, -arilo C₅-C₁₀, -heteroarilo C₅-C₁₀ y -C(O)-N(R₈,R₈'), donde R₈ y R₈' se seleccionan independientemente entre -H y -alquilo C₁-C₆,

25 y en la que R₄ y R₅, si son distintos de un par de electrones o -H, están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más grupos seleccionados entre -halógeno, -OH, -CF₃, -CN, -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₈, -O-heterociclilo C₃-C₈, -O-arilo C₅-C₁₀, -O-heteroarilo C₅-C₁₀, -alquilenilo C₀-C₆-CN, -alquilenilo C₀-C₄-O-alquilo C₁-C₄, -alquilenilo C₀-C₄-O-cicloalquilo C₃-C₈, -alquilenilo C₀-C₄-O-heterociclilo C₃-C₈, -alquilenilo C₀-C₄-O-arilo C₅-C₁₀, -alquilenilo C₀-C₄-O-heteroarilo C₅-C₁₀, -alquilenilo C₀-C₄-Q-alquil C₀-C₄-N(R₉,R₉'), -alquilenilo C₀-C₄-N(R₁₀)-Q-alquilo C₁-C₄, -alquilenilo C₀-C₄-N(R₁₀)-Q-cicloalquilo C₃-C₈, -alquilenilo C₀-C₄-N(R₁₀)-Q-heterociclilo C₃-C₈, -alquilenilo C₀-C₄-N(R₁₀)-Q-arilo C₅-C₁₀, -alquilenilo C₀-C₄-N(R₁₀)-Q-heteroarilo C₅-C₁₀, -alquilenilo C₀-C₄-Q-N(R₁₁,R₁₁'), -alquilenilo C₀-C₄-N(R₁₂)-Q-N(R₁₃,R₁₃'), -alquilenilo C₀-C₄ -R₁₄, -alquilenilo C₀-C₄-Q-alquilo C₁-C₆,

30

-alquileo C₀-C₄-Q-cicloalquilo C₃-C₈, -alquileo C₀-C₄-Q-heterociclilo C₃-C₈, -alquileo C₀-C₄-Q-arilo C₅-C₁₀, -alquileo C₀-C₄-Q-heteroarilo C₅-C₁₀, -alquileo C₀-C₄-O-Q-N(R₁₅, R_{15'}) y -alquileo C₀-C₄-N(R₁₆)-Q-O-(R₁₇),

en la que Q se selecciona entre -C(O)- y -SO₂-

en la que R₁₂, R₁₆ se seleccionan independientemente entre -H, -alquilo C₁-C₆ y -cicloalquilo C₃-C₆,

5 en la que R₉, R_{9'}, R₁₀, R₁₁, R_{11'}, R₁₃, R_{13'}, R₁₅, R_{15'} se seleccionan independientemente entre -H, -alquilo C₁-C₆ y -cicloalquilo C₃-C₆,

o en la que R₉ y R_{9'}, R₁₁ y R_{11'}, R₁₃ y R_{13'}, R₁₅ y R_{15'} juntos forman un grupo -alquileo C₂-C₆,

10 en la que R₁₄ y R₁₇ se seleccionan independientemente entre -H, -alquilo C₁-C₆, -arilo C₅-C₁₀, -heteroarilo C₅-C₁₀, -cicloalquilo C₃-C₈ y -heterociclilo C₃-C₈, donde dicho -heterociclilo C₃-C₈ comprende opcionalmente nitrógeno y/o -SO₂- en el anillo,

y donde R₁₄ y R₁₇ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre -OH, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃, -CN, -halógeno, -alquilo C₁-C₄, =O y -SO₂-alquilo C₁-C₄,

o en la que R₄ y/o R₅ son independientemente un grupo de la estructura -L₂-R₁₈,

en la que L₂ se selecciona entre -NH- y -N(alquilo C₁-C₄)-,

15 en la que R₁₈ se selecciona entre -arilo C₅-C₁₀, -heteroarilo C₅-C₁₀, -cicloalquilo C₃-C₈ y -heterociclilo C₃-C₈,

en la que R₁₈ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, -CF₃, -OCF₃, -CN, -OH, -O-alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₆, -NH-C(O)-alquilo C₁-C₆, -N(alquil C₁-C₄)-C(O)-alquilo C₁-C₆, -C(O)-alquilo C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo C₁-C₆, -NH-S(O)₂-alquilo C₁-C₆, -N(alquil C₁-C₄)-S(O)₂-alquilo C₁-C₆ y -C(O)-O-alquilo C₁-C₆,

20 y en la que R₄, R₅ y R₁₈ están opcionalmente sustituidos además con espiro-cicloalquilo C₃-C₈ o espiro-heterociclilo C₃-C₈ de tal forma que junto con R₄, R₅ y/o R₁₈ se forma un espirociclo, donde dicho espiro-heterociclilo C₃-C₈ comprende opcionalmente uno o más grupos seleccionados entre nitrógeno, -C(O)-, -SO₂- y -N(SO₂-alquilo C₁-C₄)- en el anillo,

25 o en la que R₄, R₅ y R₁₈ están opcionalmente sustituidos además bi-valentemente con uno o más grupos que forman anillos espirocíclicos o reasociados seleccionados entre -alquileo C₁-C₆, -alquilenilo C₂-C₆ y -alquiniilo C₄-C₆, donde uno o dos centros de carbono pueden reemplazarse opcionalmente por uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos en un átomo del anillo o en dos átomos vecinos en el anillo seleccionados entre -OH, -NH₂, -alquilo C₁-C₃, O-alquilo C₁-C₆, -CN, -CF₃, -OCF₃ y halógeno;

en la que R₆ se selecciona entre -H, -alquilo C₁-C₄, -OH, -O-alquilo C₁-C₄, -halógeno, -CN, -CF₃ y -OCF₃;

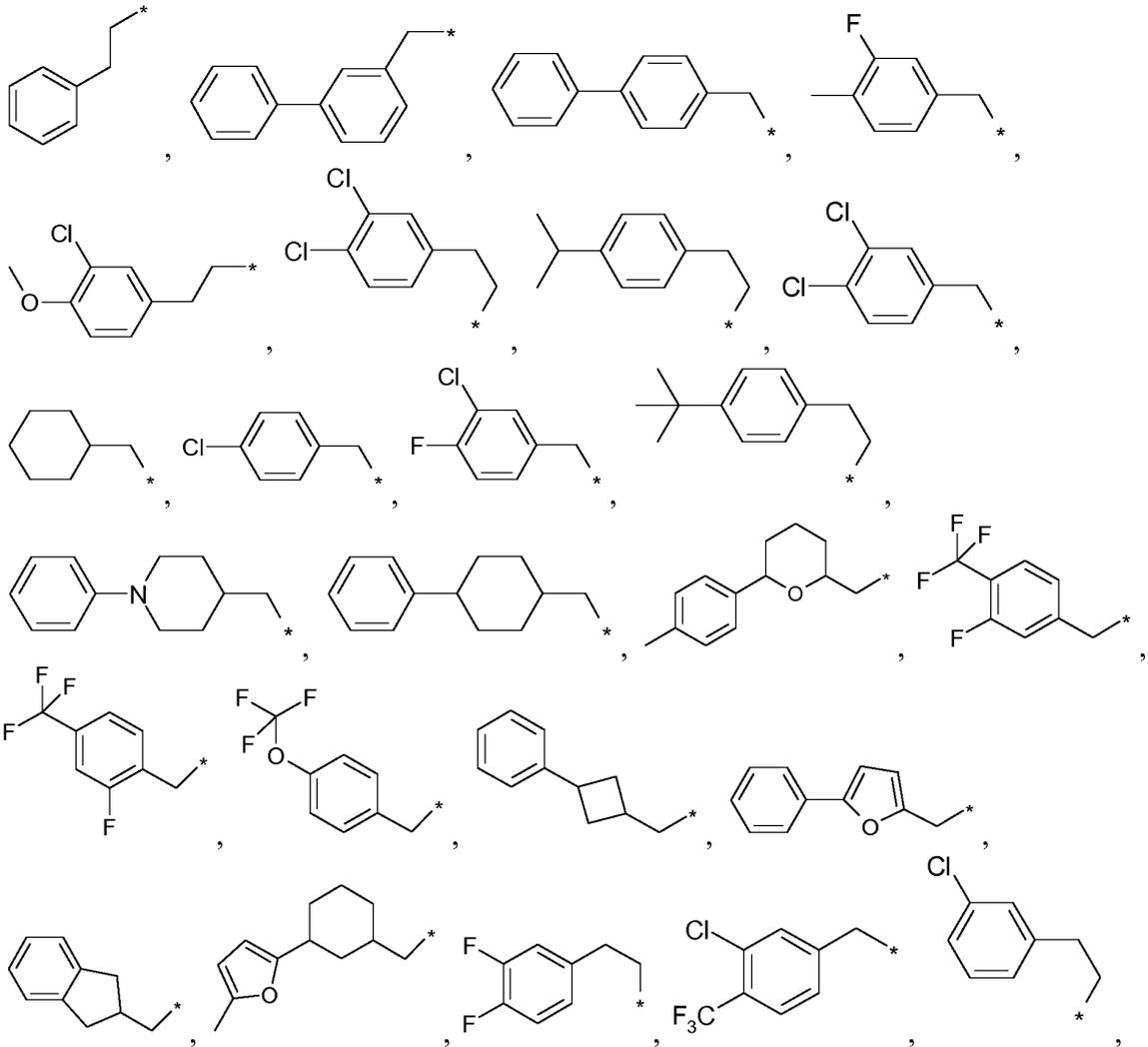
30 en la que A se selecciona entre un enlace sencillo, -CH₂-, -O-, -S- y -NH-;

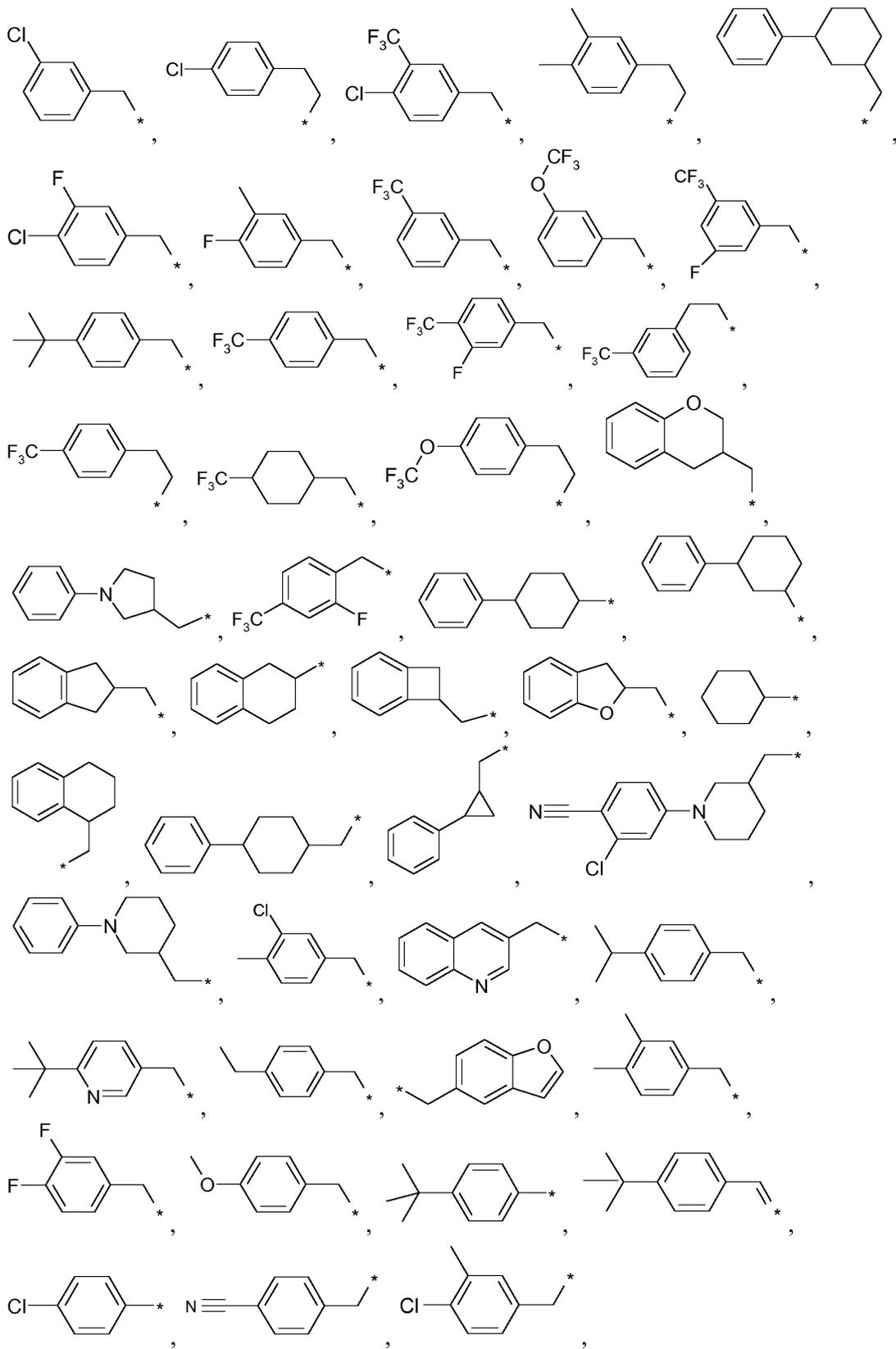
en la que n es 1, 2 ó 3;

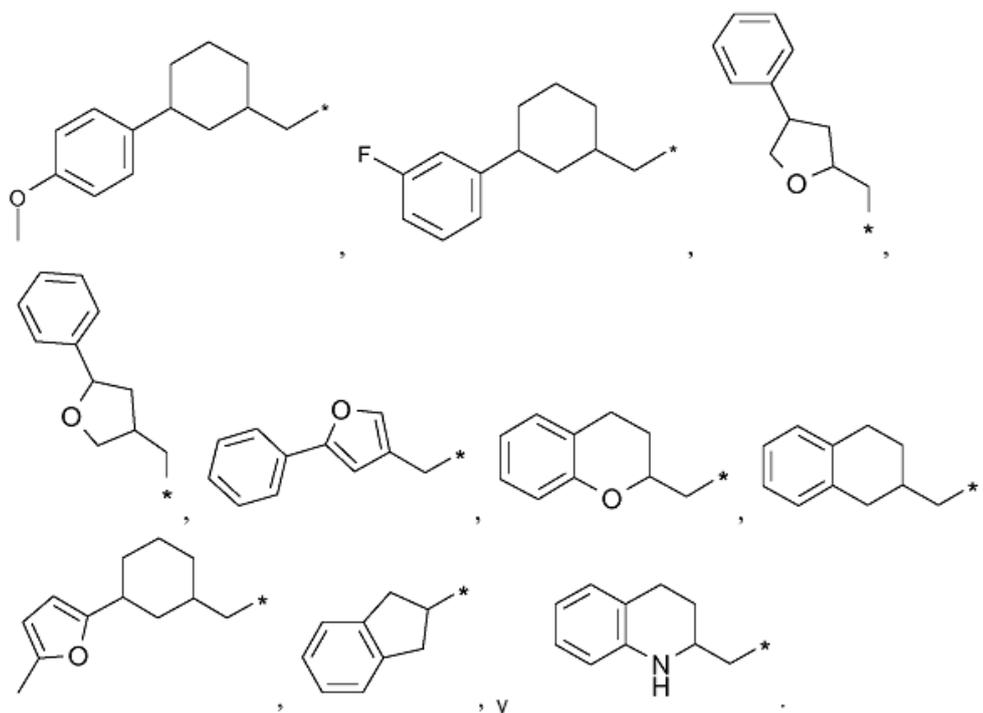
en la que Z es C o N,

así como en forma de sus sales de adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₁ se selecciona entre

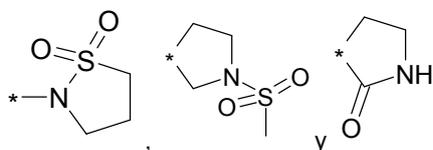






3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_2 se selecciona entre -H, -metilo, -etilo, -propilo, -i-propilo, -ciclopropilo, -butilo, -i-butilo, -t-butilo, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH=CH₂, -C≡CH y -OCH₃.
- 5 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_2 se selecciona entre -H, -metilo, -etilo, -Br y -OCH₃.
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_3 se selecciona entre -H y -metilo.
- 10 6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre un par de electrones, -H, y un grupo seleccionado entre -i-propilo, -amino, -pirrolidinilo, -piperidinilo, -morfolinilo, -azepanilo, -oxazepanilo, -piperazinilo, -azetidínilo, -tetrahidropiranilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo y -C(O)-N(R_6 , R_6'), donde R_6 y R_6' se seleccionan independientemente entre -H y -alquilo C₁-C₆,

15 en la que R_4 y R_5 , si son diferentes de un par de electrones y H están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más grupos seleccionados entre -fluro, -metilo, -etilo, propilo, -i-propilo, -butilo, -i-butilo, -t-butilo, -hidroxi, -CF₃, -OCF₃, -CN, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-C₃H₇, -CH₂-CN, -CH₂-O-CH₃, -(CH₂)₂-O-CH₃, -C(O)-CH₃, -C(O)-C₂H₅, -C(O)-C₃H₇, -COOH, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-CH₃, -C(O)-N(CH₃)₂, -NH-C(O)-CH₃, -N(CH₃)C(O)-CH₃, -NH-C(O)-C₂H₅, -N(CH₃)-C(O)-C₂H₅, -NH-C(O)-C₃H₇, -N(CH₃)-C(O)-C₃H₇, -NH-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-SO₂-CH₃, -N(C₂H₅)-SO₂-CH₃, -N(C₃H₇)-SO₂-CH₃, -NH-SO₂-C₂H₅, -N(CH₃)-SO₂-C₂H₅, -N(C₂H₅)-SO₂-C₂H₅, -N(C₃H₇)-SO₂-C₂H₅, -NH-SO₂-C₃H₇, -N(CH₃)-SO₂-C₃H₇, -N(C₂H₅)-SO₂-C₃H₇, -N(C₃H₇)-SO₂-C₃H₇, -NH-SO₂-C₃H₅, -N(CH₃)-SO₂-C₃H₅, -N(C₂H₅)-SO₂-C₃H₅, -N(C₃H₇)-SO₂-C₂H₅, -CH₂-NH-SO₂-CH₃, -CH₂-N(CH₃)-SO₂-CH₃, -CH₂-NH-SO₂-C₂H₅, -CH₂-N(CH₃)-SO₂-C₂H₅, -CH₂-NH-SO₂-C₃H₇, -CH₂-N(CH₃)-SO₂-C₃H₇, -CH₂-NH-SO₂-C₃H₅, -CH₂-N(CH₃)-SO₂-C₃H₅, -NH-C(O)-NH₂, -N(CH₃)-C(O)-NH₂, -NH-C(O)-NH-CH₃, -N(CH₃)-C(O)-NH-CH₃, -NH-C(O)-N(CH₃)₂, -N(CH₃)-C(O)-N(CH₃)₂, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(CH₃), -SO₂-N(CH₃)₂, -C(O)-NH-C₂H₅, -C(O)-N(CH₃)-C₂H₅, -C(O)-N(CH₃)-C₃H₇, -C(O)-N(CH₃)-C₄H₉, -C(O)-NH-CH(CH₃)-C₂H₅, -C(O)-N(CH₃)-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH₂-C(O)-NH₂, -CH₂-C(O)-NH-CH₃, -CH₂-C(O)-N(CH₃)₂, -N(CH₃)-SO₂-N(CH₃)₂, -fenilo, -piridin-4-ilo, -CH₂-3-metil-oxetan-3-ilo, -O-1,2-difluoro-fen-5-ilo, -O-piridin-2-ilo, -pirrolidina-2-ona-1-ilo, -3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-4-ilo, -3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo,



o en la que R₄ y R₅ are independientemente un grupo de la estructura -L₂-R₁₈, donde L₂ se selecciona entre -NH-, -N(CH₃)- y -N(C₂H₅)-,

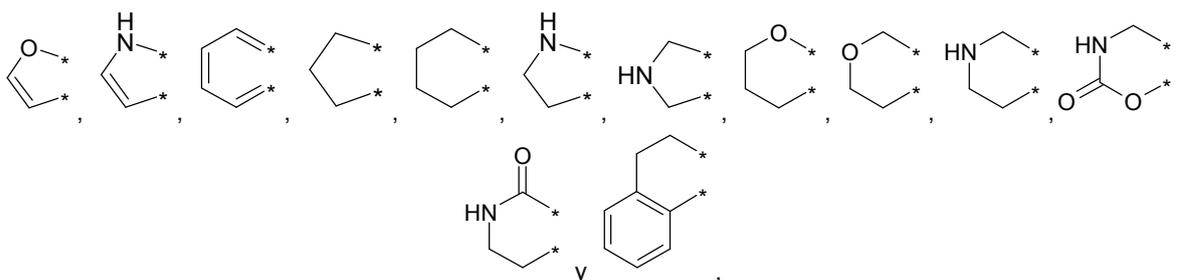
y donde R₁₈ se selecciona entre -tetrahidropirano, -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, -ciclooctilo, -pirrolidinilo, -piperidinilo, -piperazinilo, -morfolinilo, -cromanilo, -octahidro-pirano-pirrolilo, -octahidro-pirano-piridinilo, -octahidro-pirano-oxazinilo, -oxaespirodecanilo y -tetrahidro-naftiridinilo,

5

donde R₁₈ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F, -CF₃, -OCF₃, -CN, -OH, -O-CH₃, -CH₃, -NH-C(O)-CH₃, -N(CH₃)-C(O)-CH₃, -C(O)-CH₃, -S(O)₂-CH₃, -NH-S(O)₂-CH₃, -N(CH₃)-S(O)₂-CH₃ y -C(O)-O-C₂H₅.

10

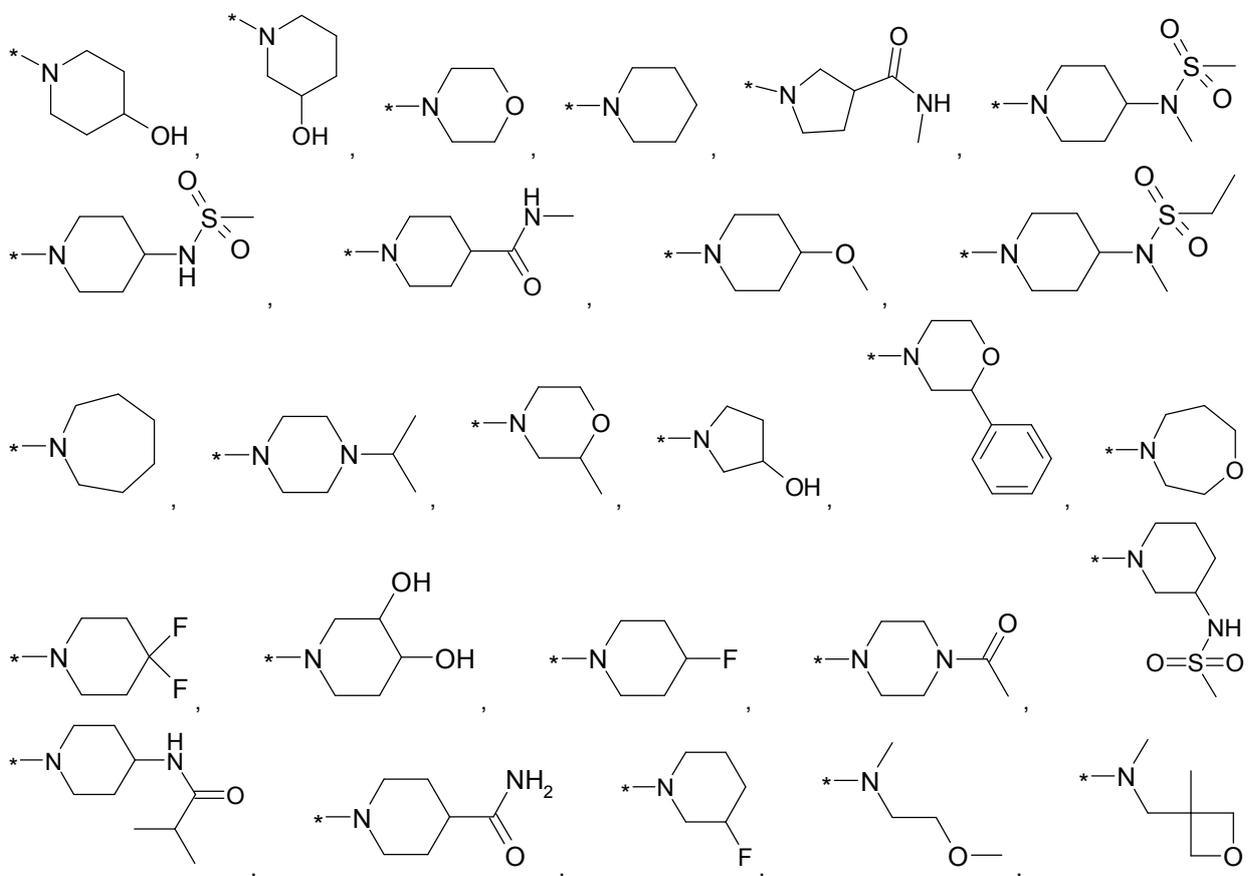
y en la que R₄, R₅ y R₁₈ están opcionalmente sustituidos además bi-valentemente con uno o más grupos seleccionados entre



en un átomo del anillo o en dos átomos vecinos en el anillo de tal forma que se forman anillos espirocíclicos o reasociados.

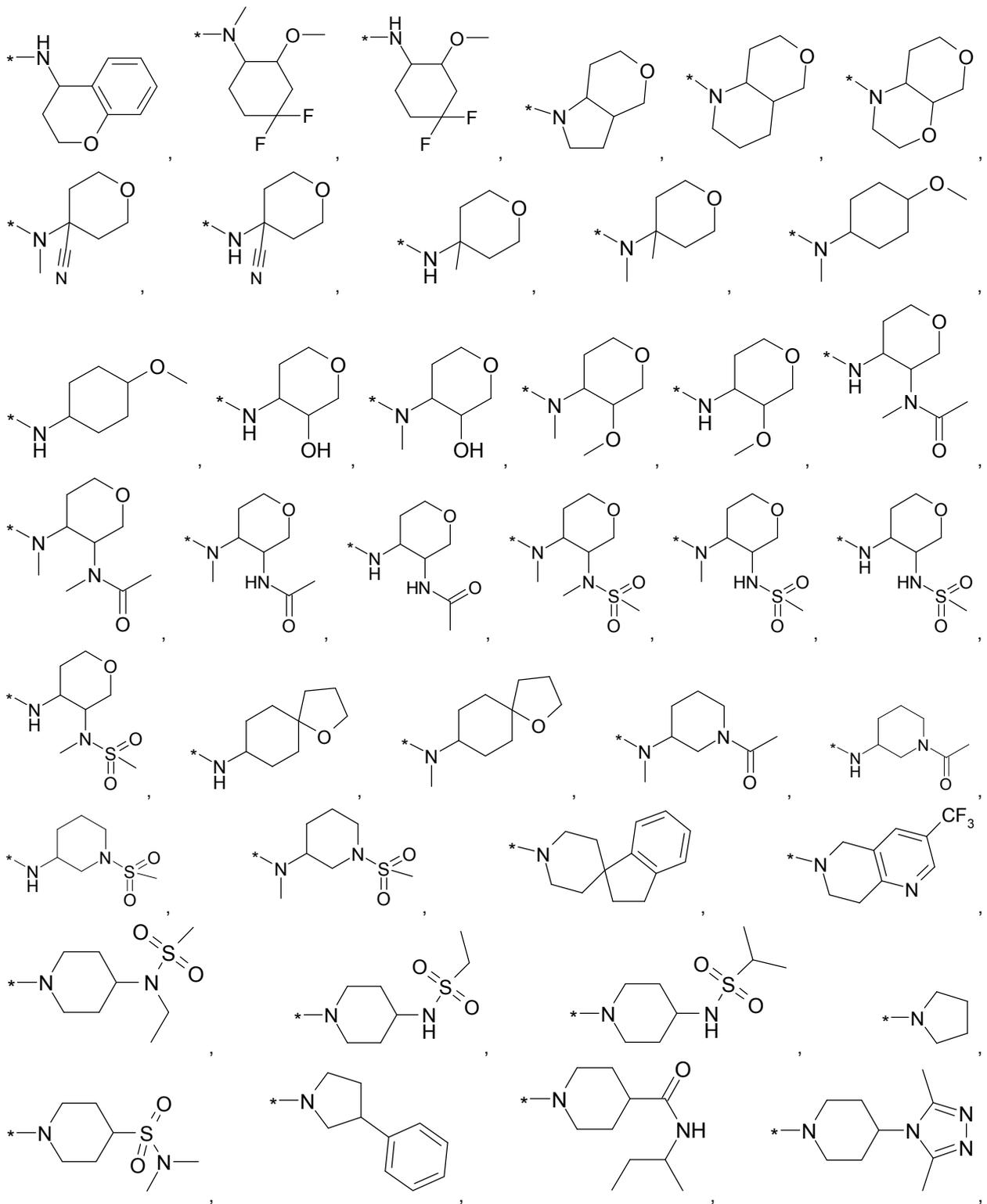
15

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₄ se selecciona entre

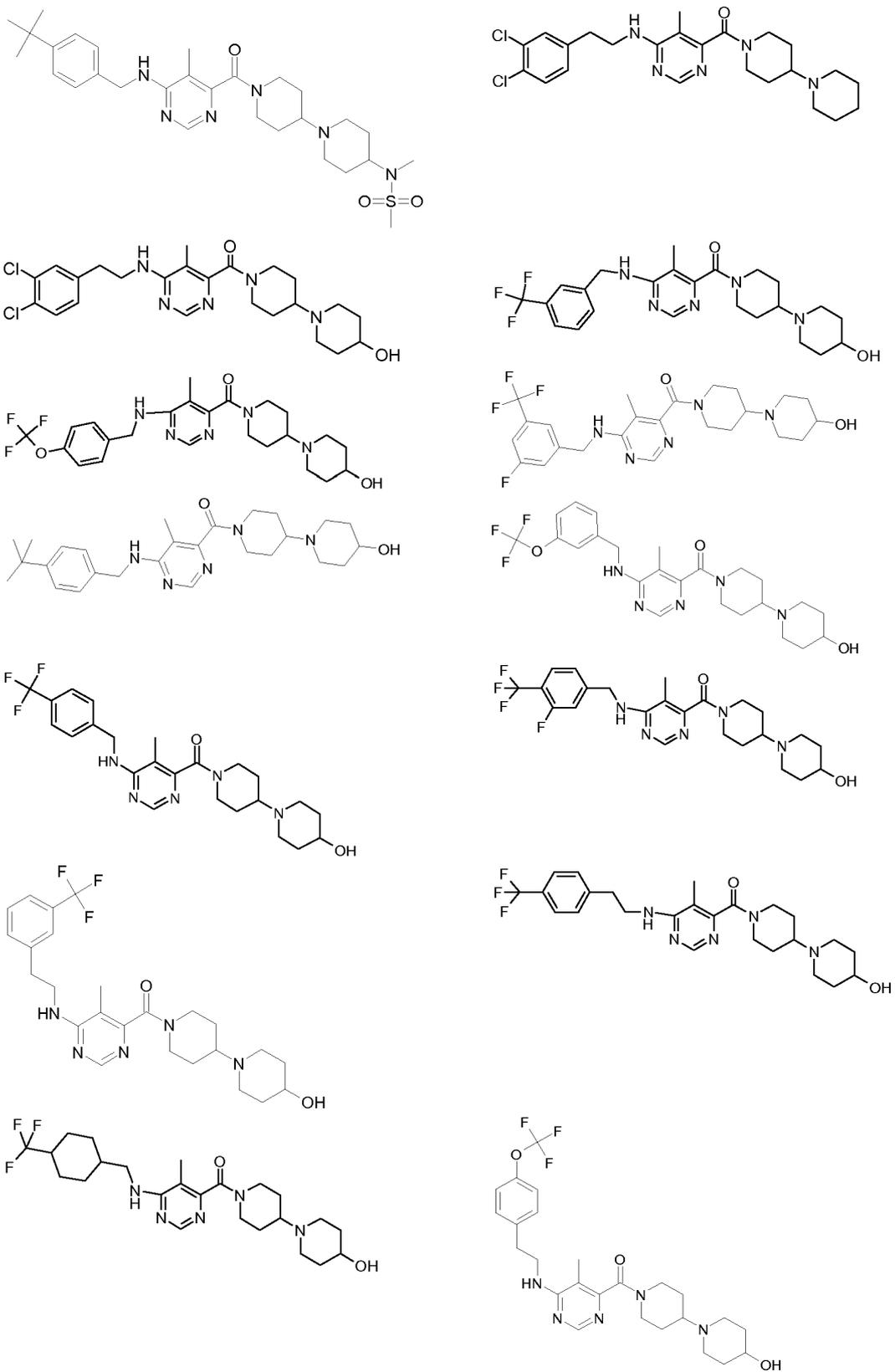


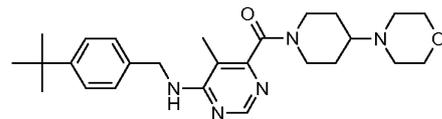
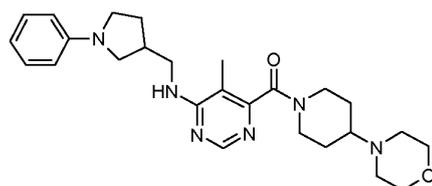
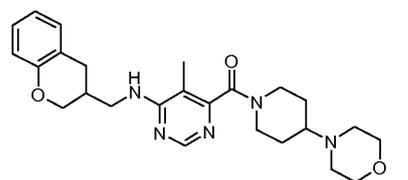
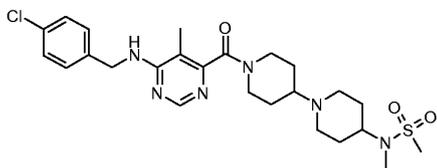
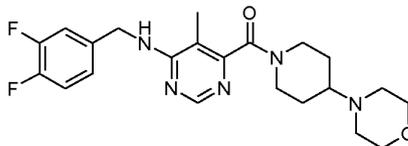
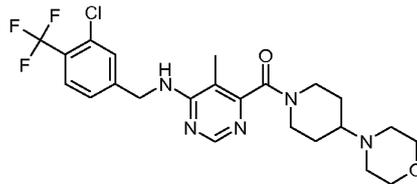
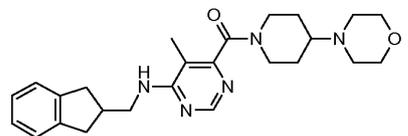
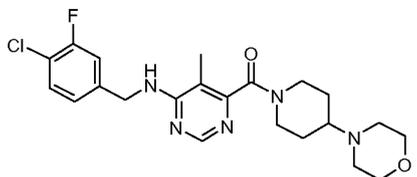
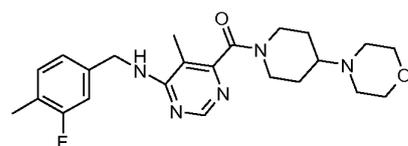
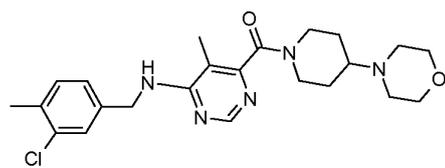
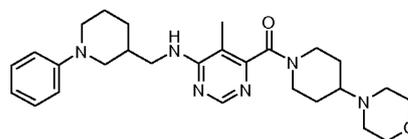
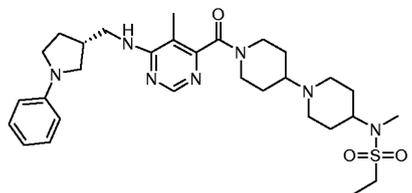
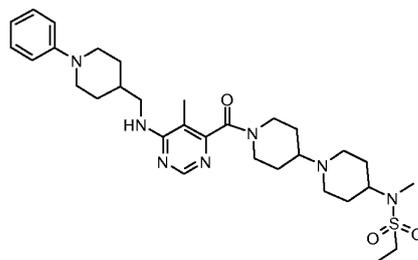
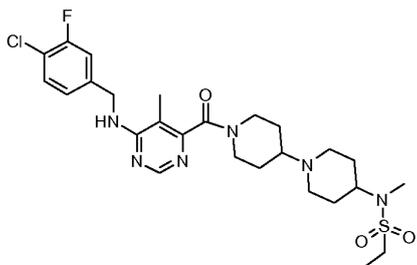
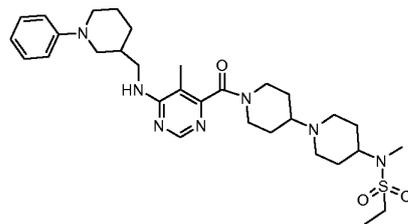
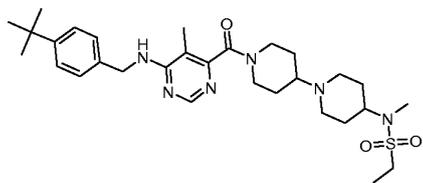
20

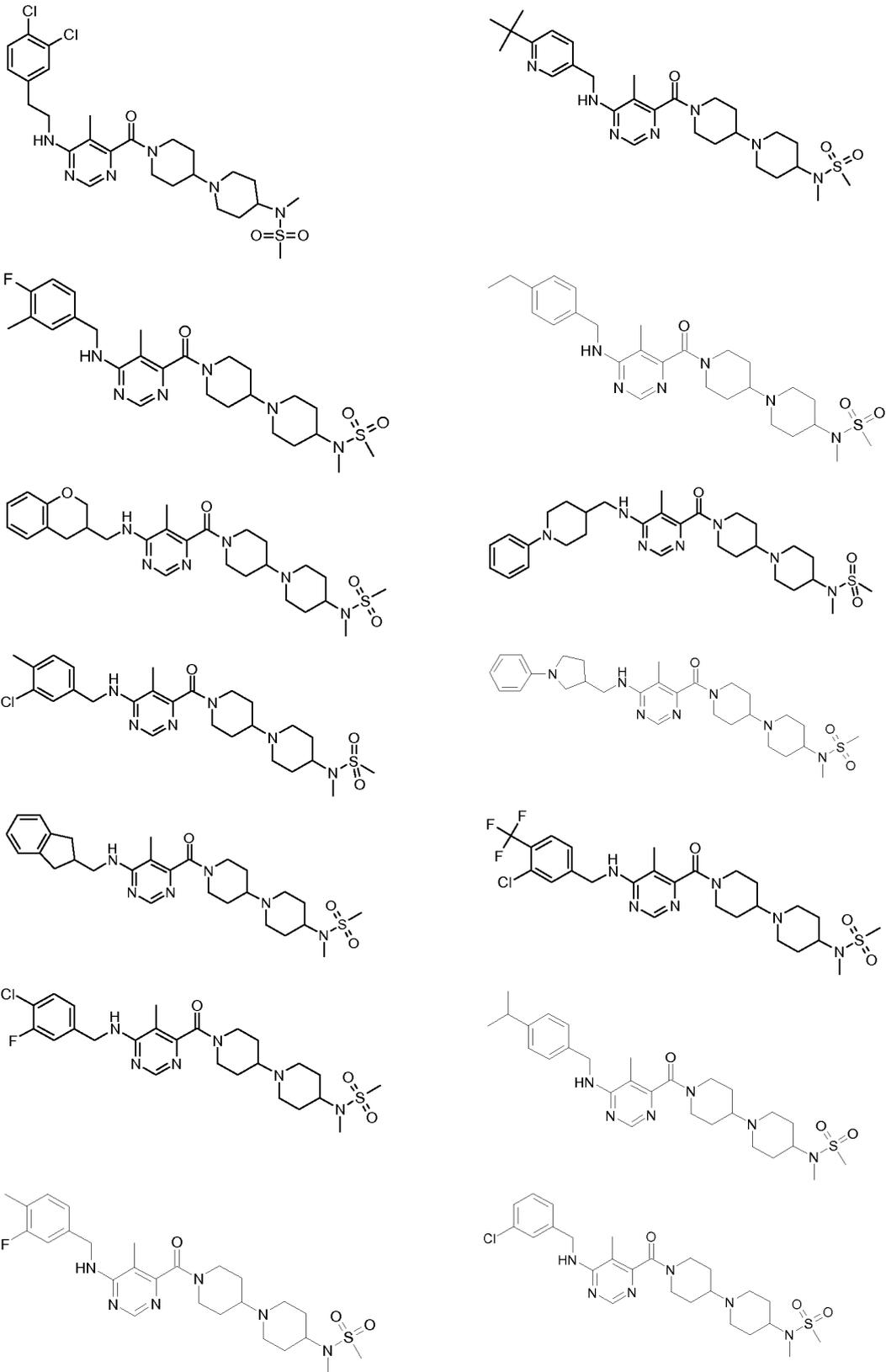
5

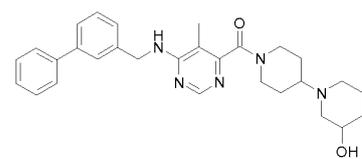
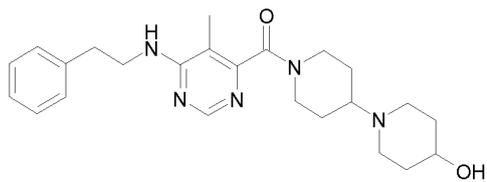
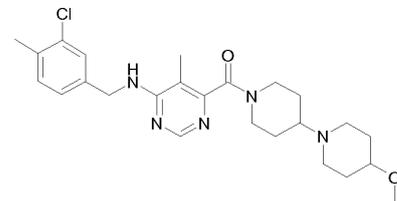
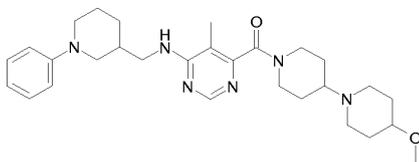
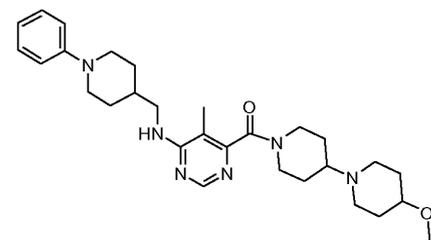
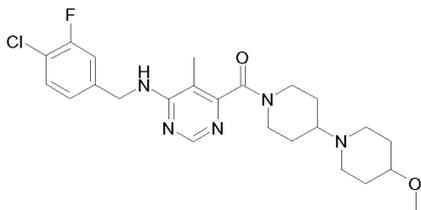
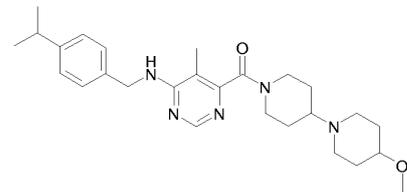
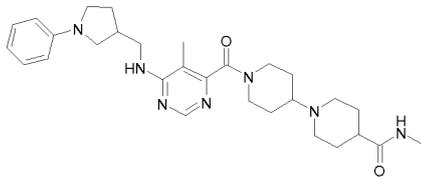
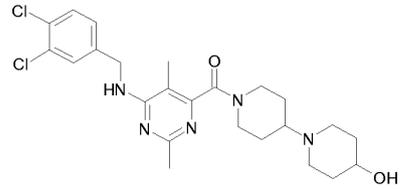
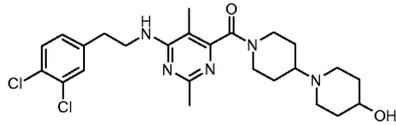
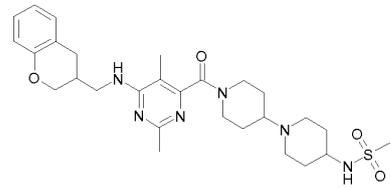
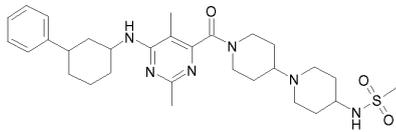
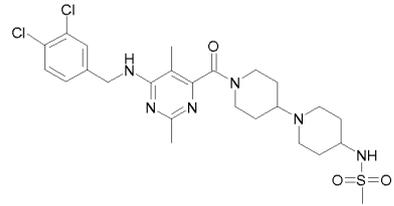
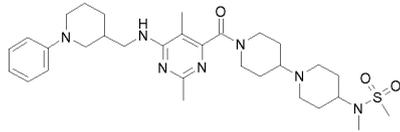
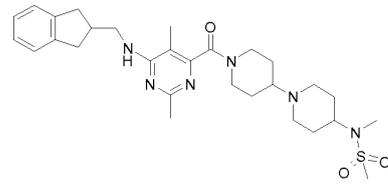
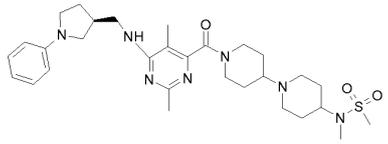


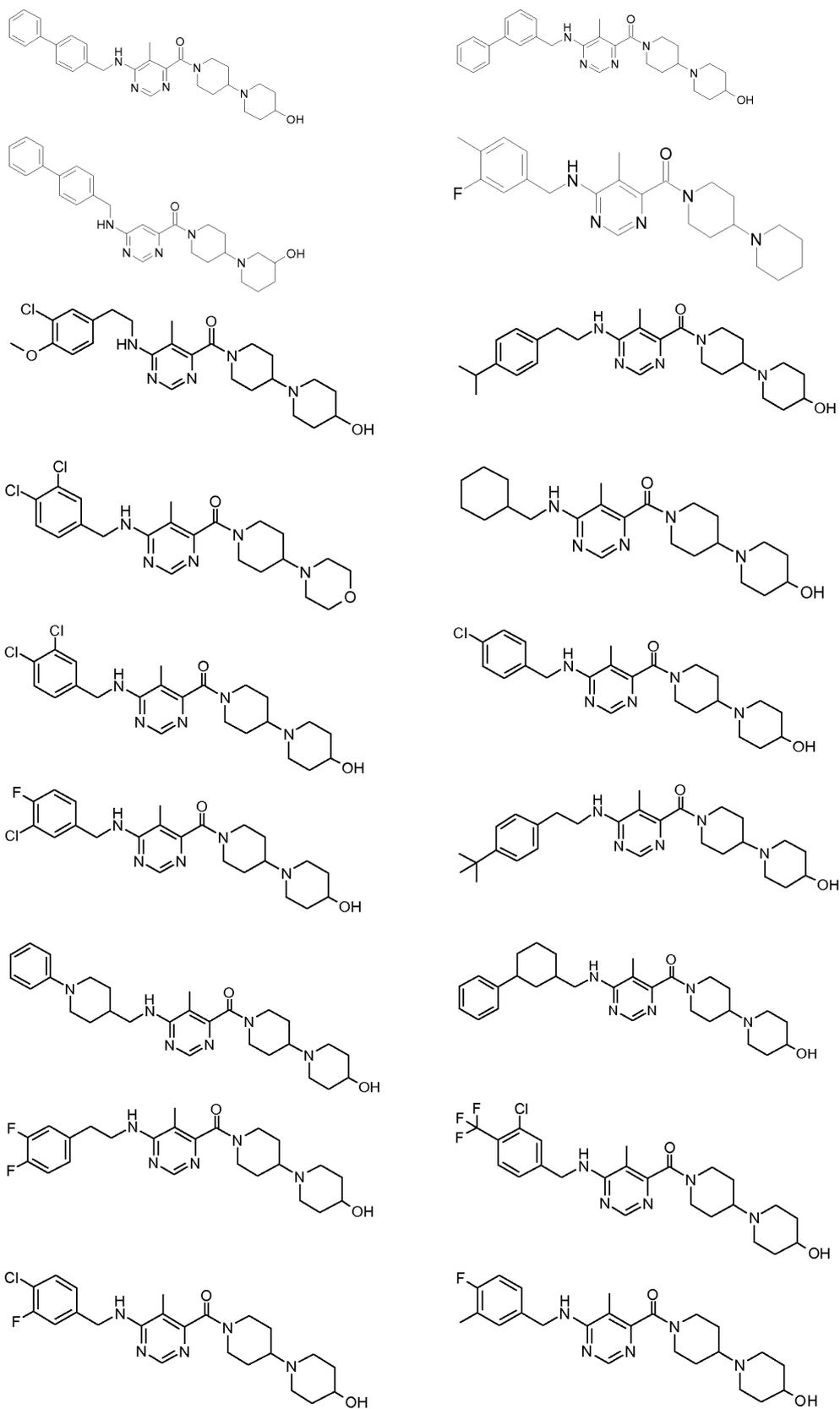
9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_6 se selecciona entre -H, -CH₃, -C₂H₅, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -F, -CF₃ y -OCF₃.
10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_6 se selecciona entre -H u -O-CH₃.
- 5 11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde A se selecciona entre -O- o -NH-.
12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, elegido del grupo que consiste en

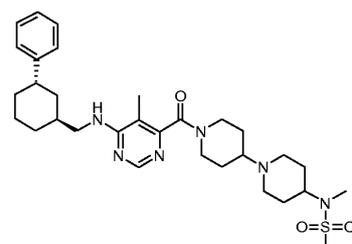
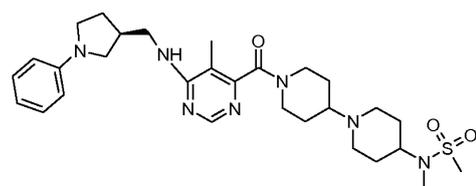
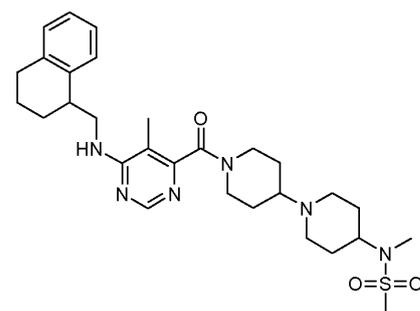
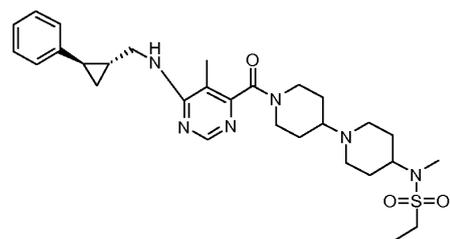
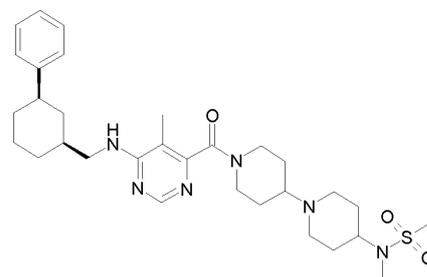
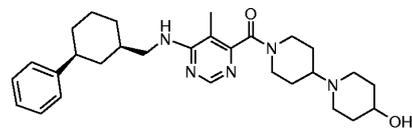
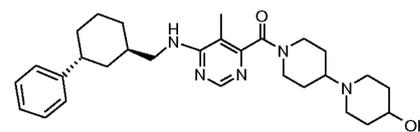
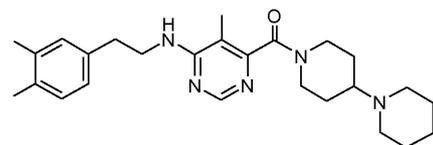
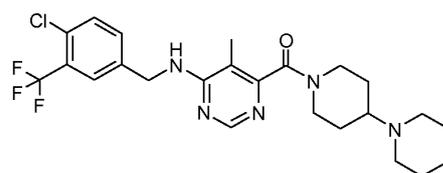
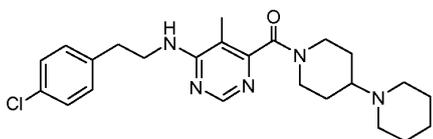
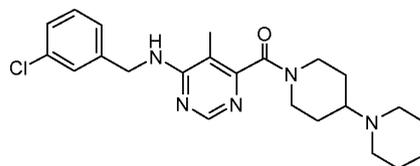
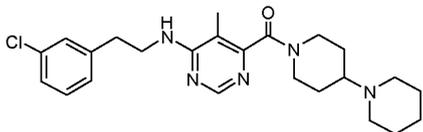
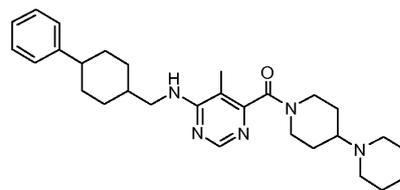
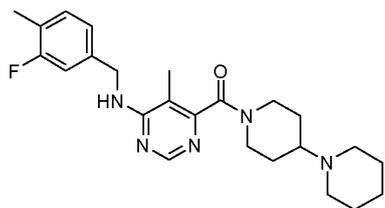


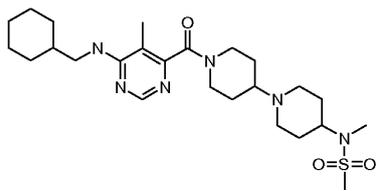
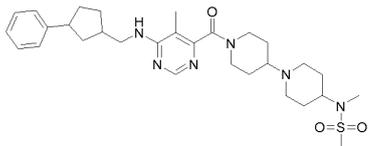
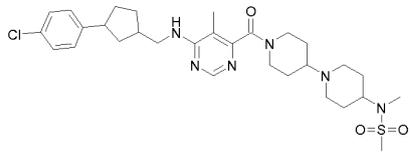
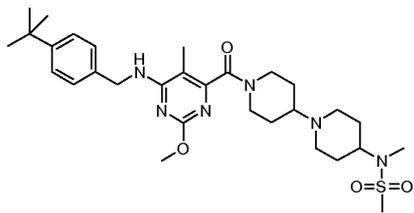
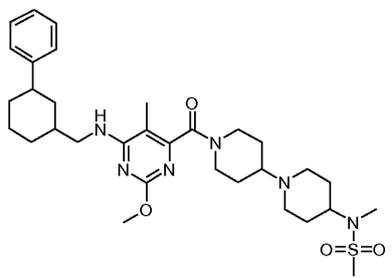
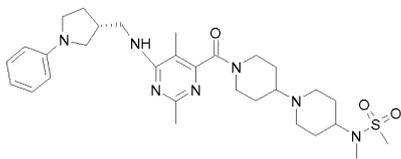
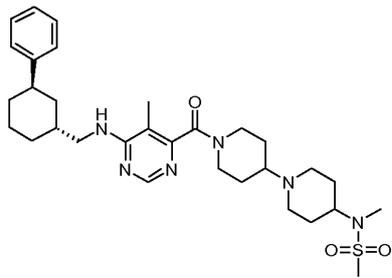
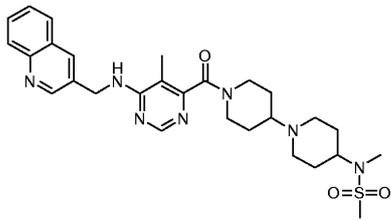
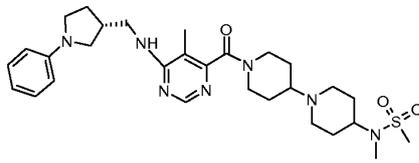
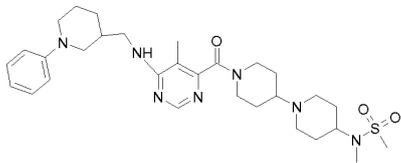
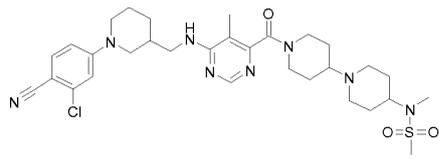
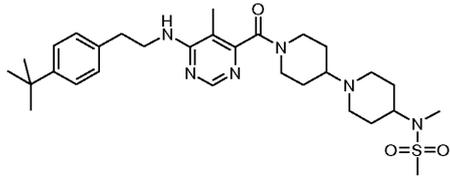
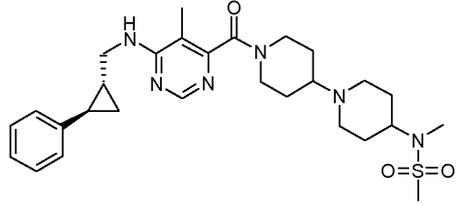
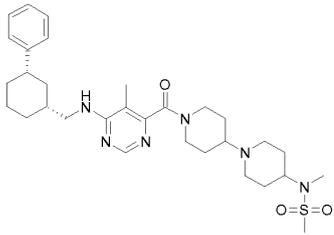


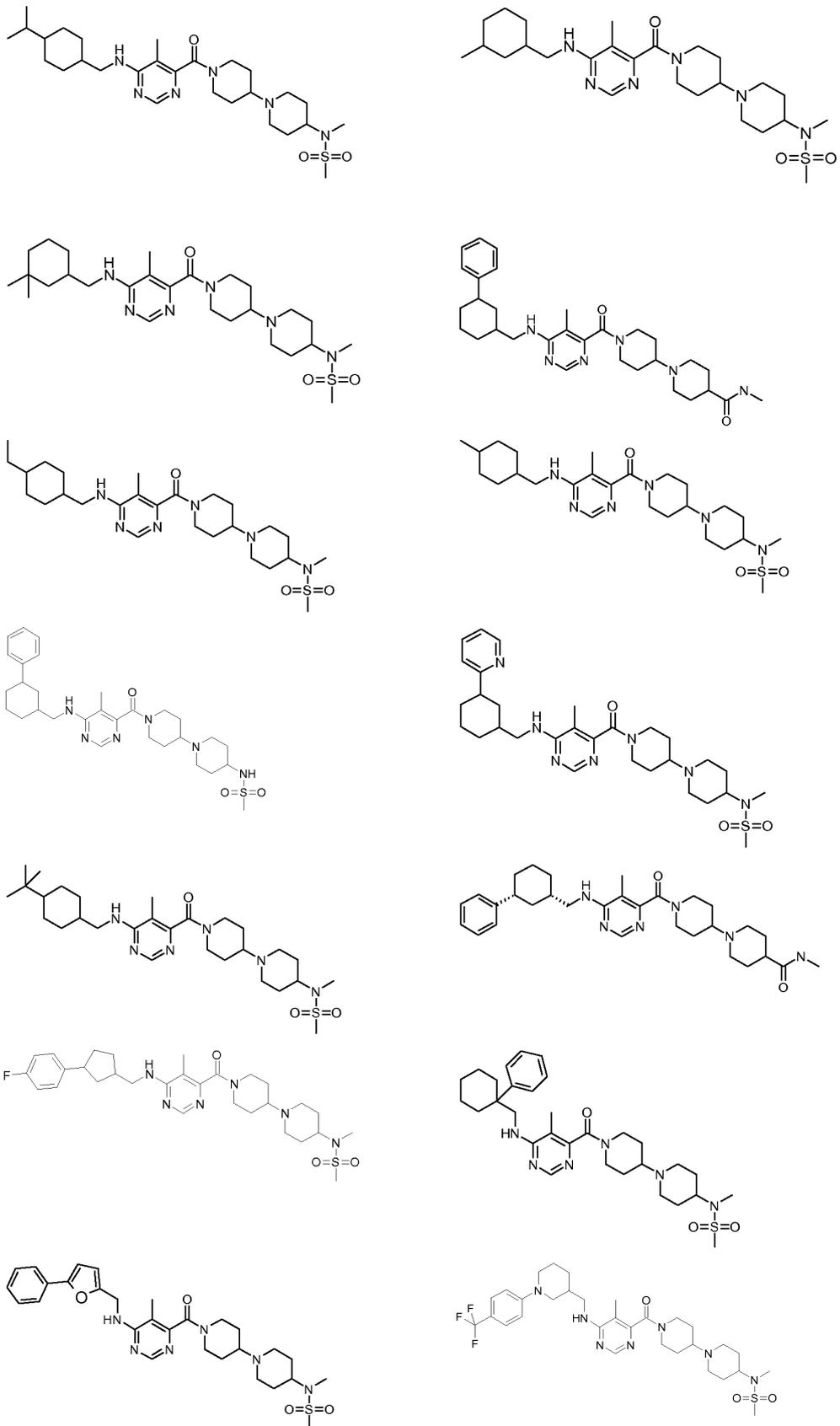


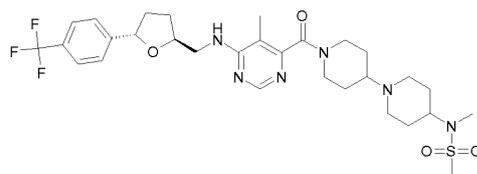
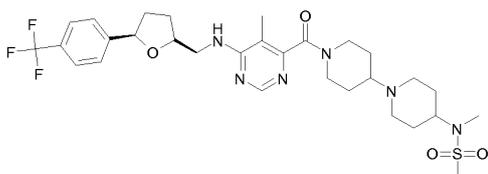
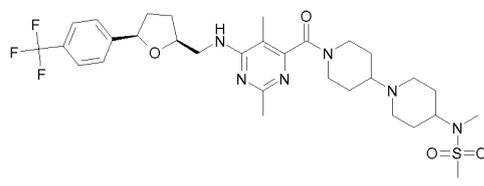
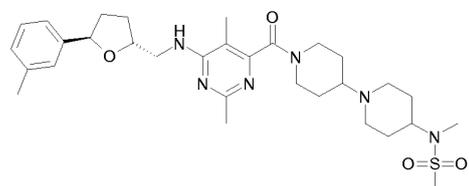
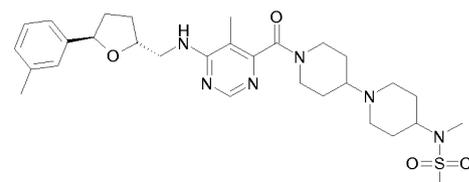
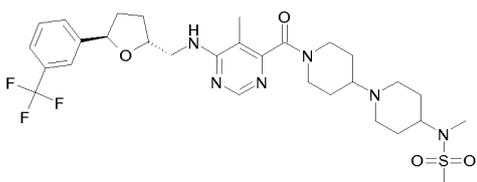
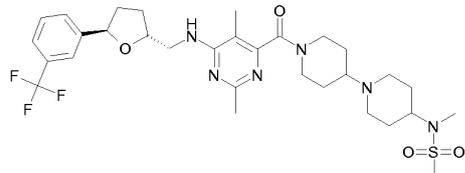
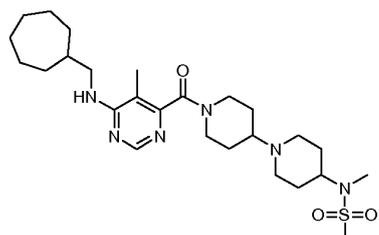
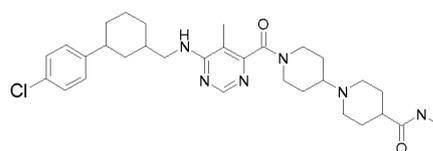
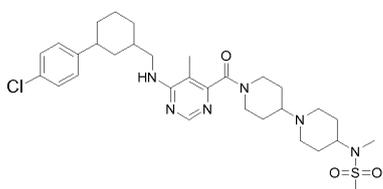
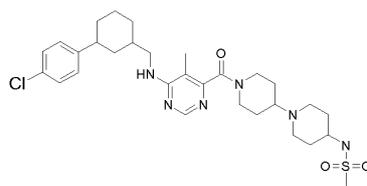
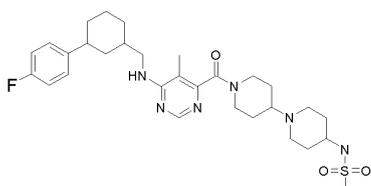
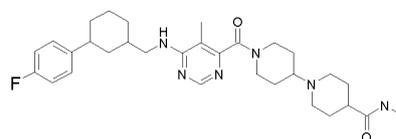
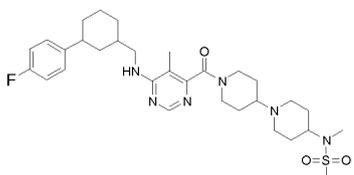
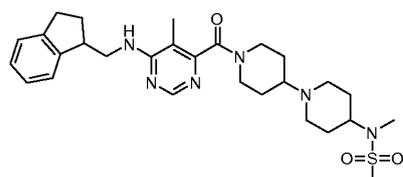
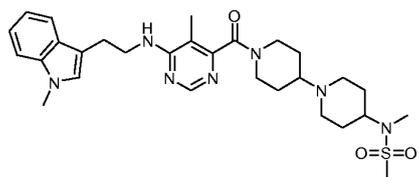


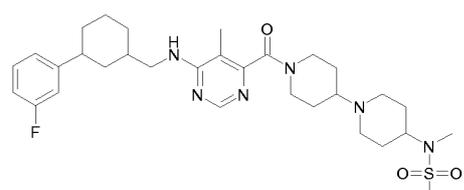
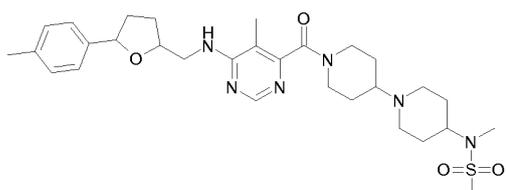
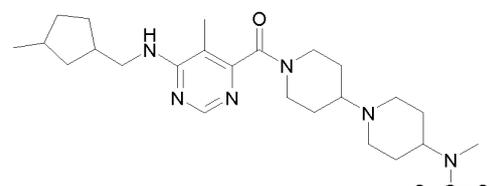
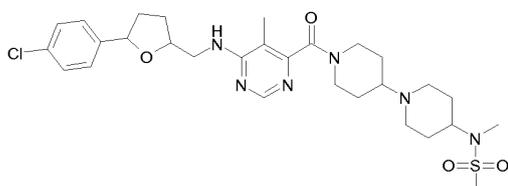
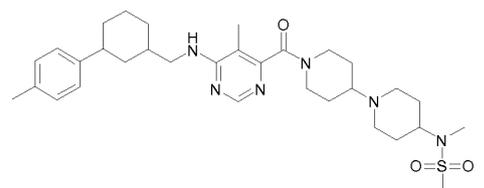
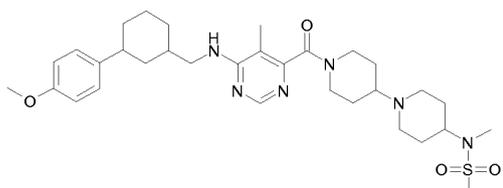
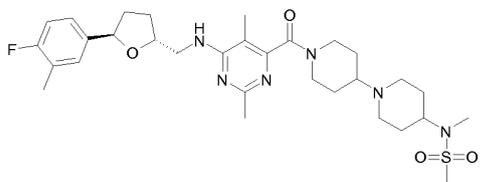
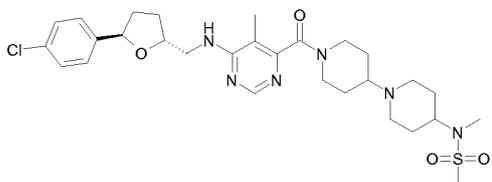
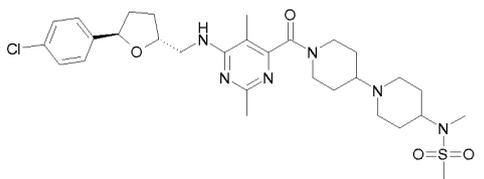
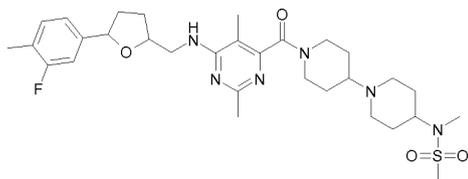
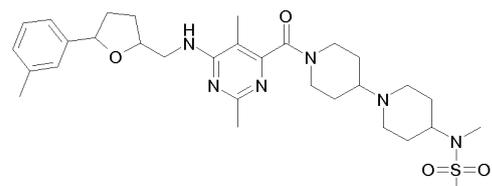
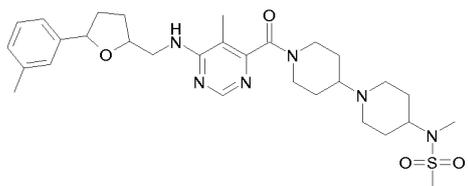
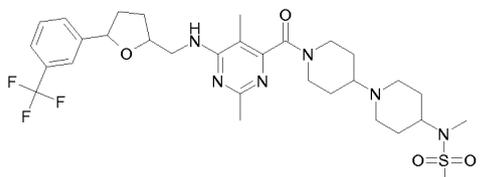
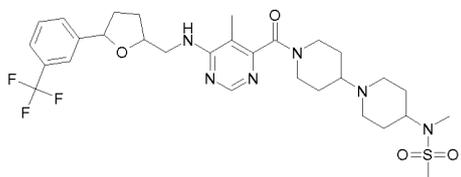
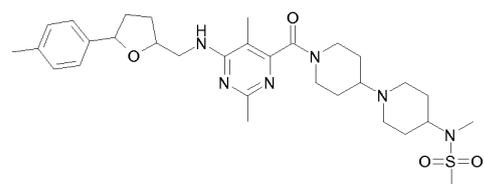
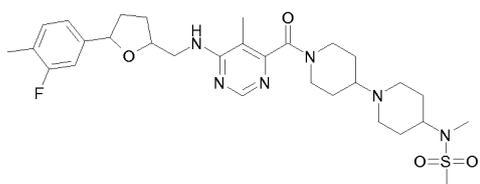


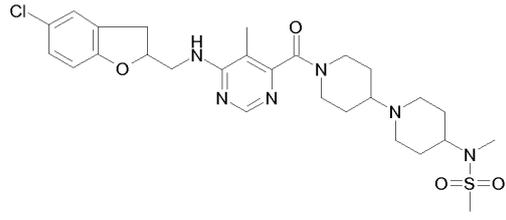
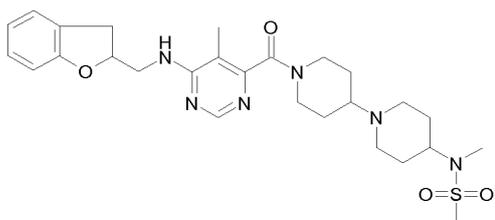
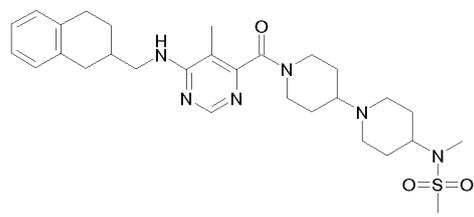
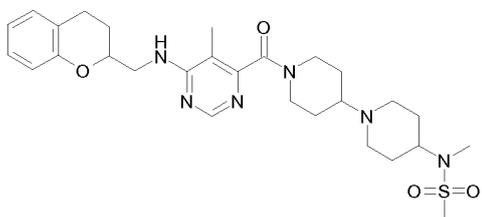
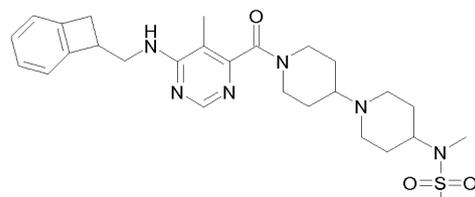
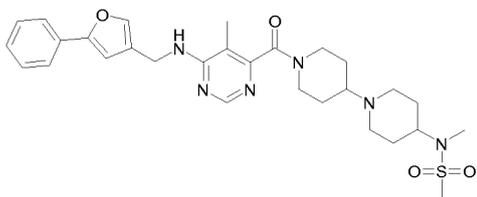
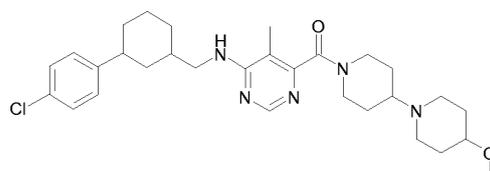
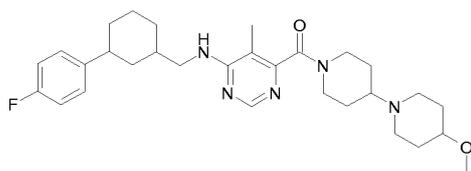
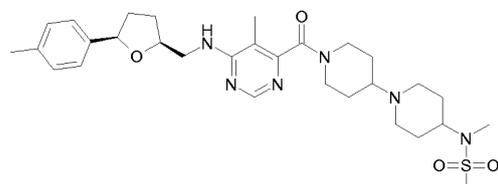
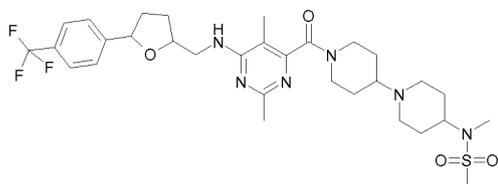
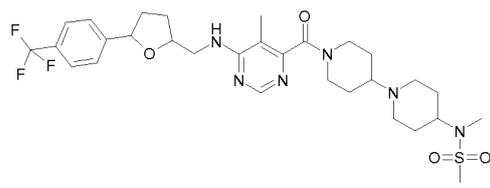
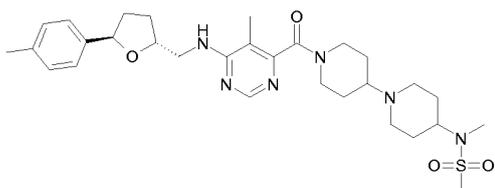
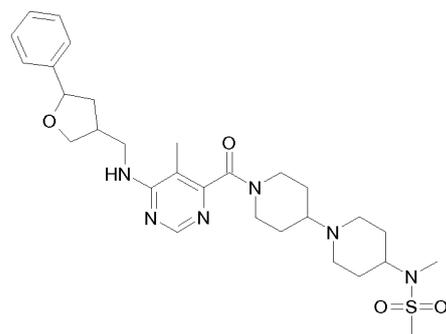
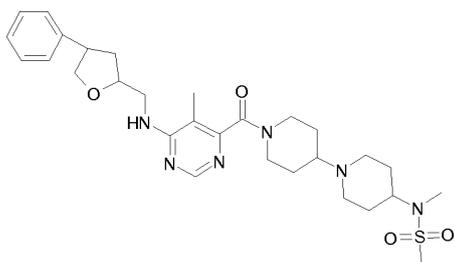


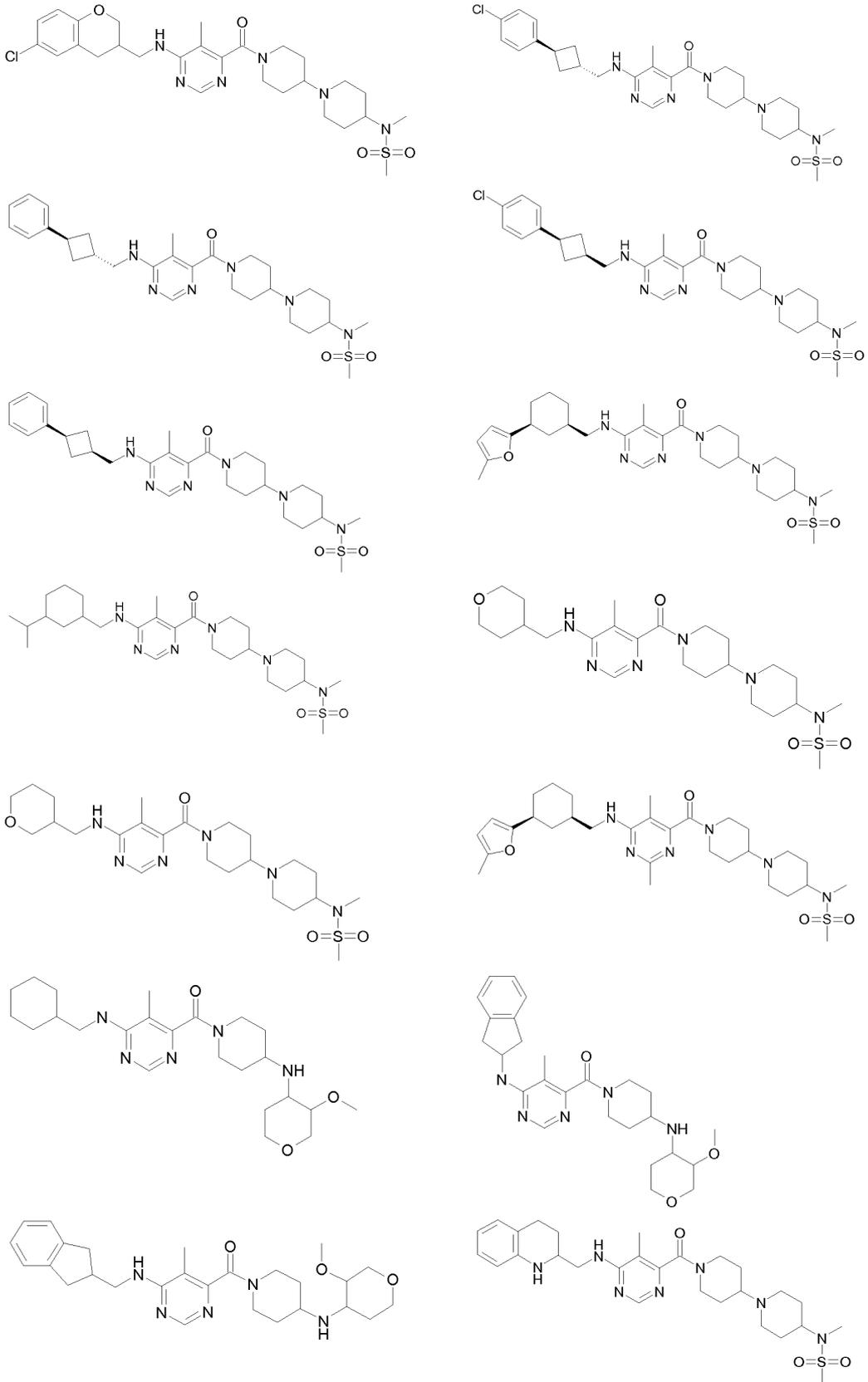


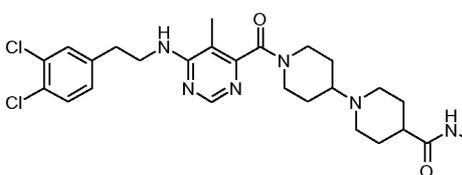
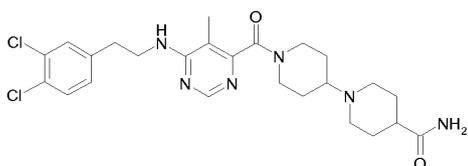
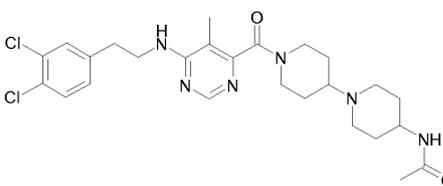
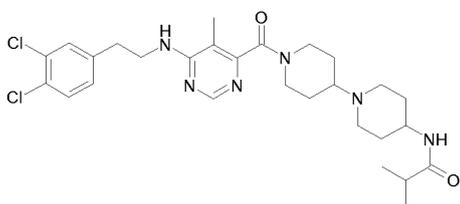
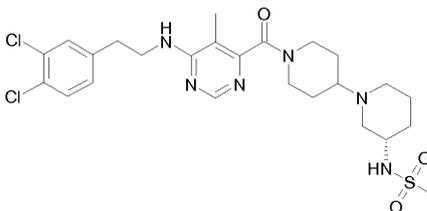
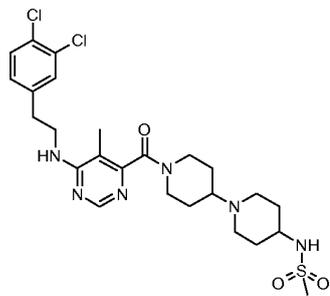
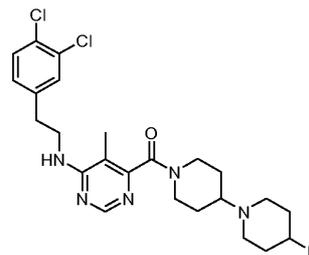
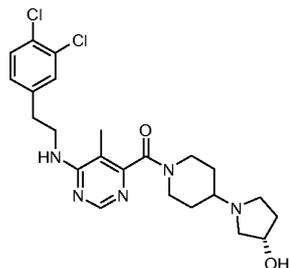
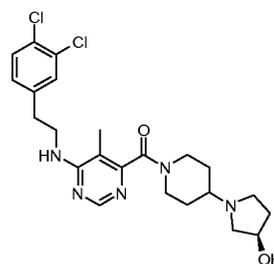
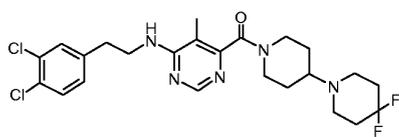
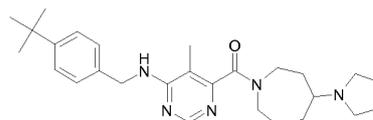
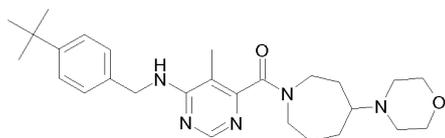
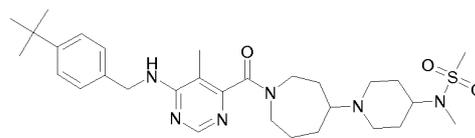
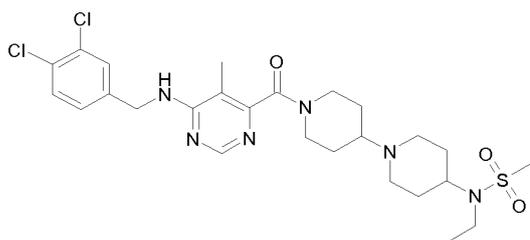


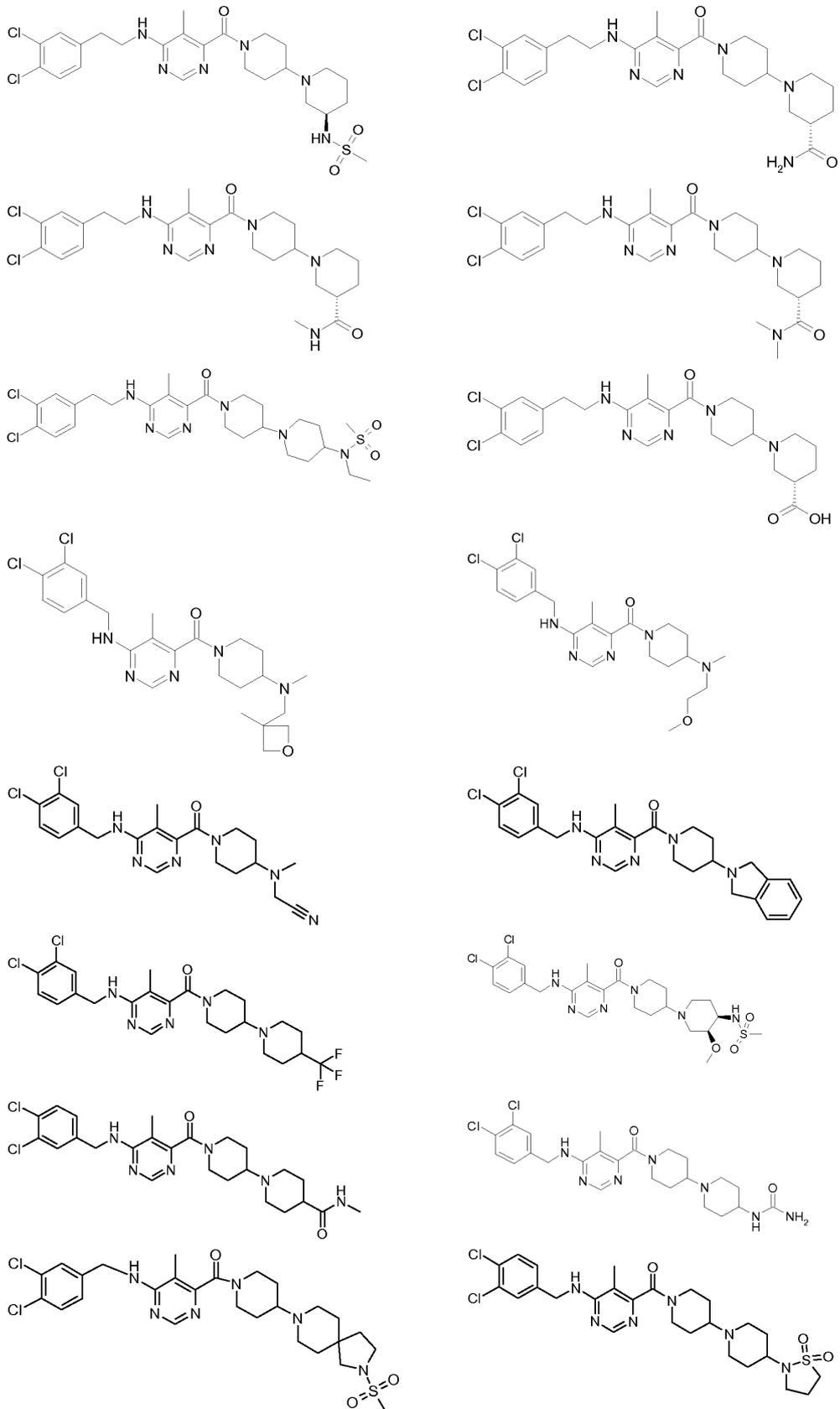


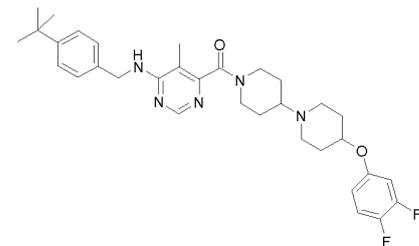
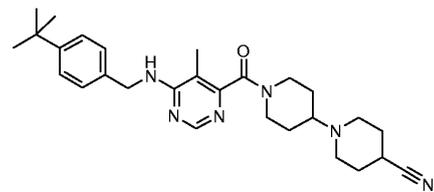
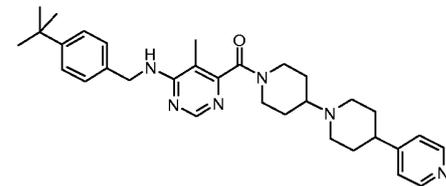
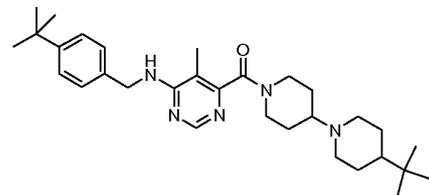
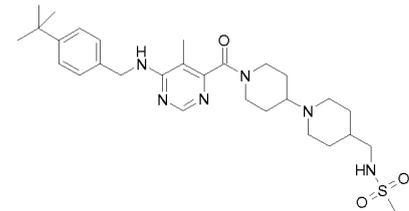
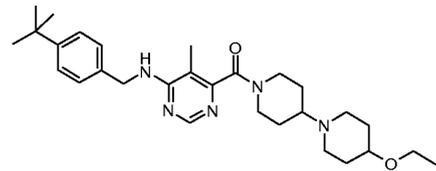
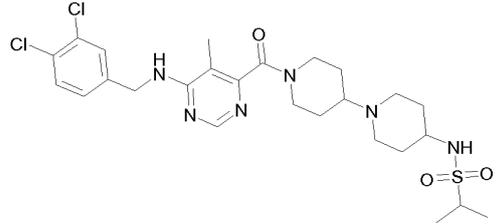
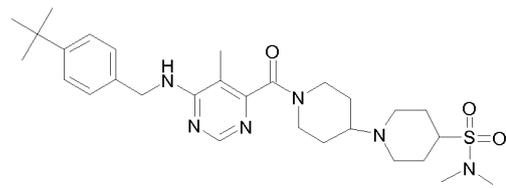
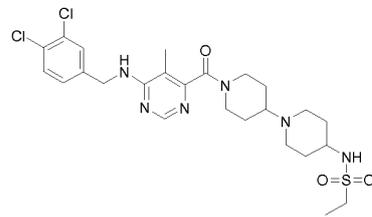
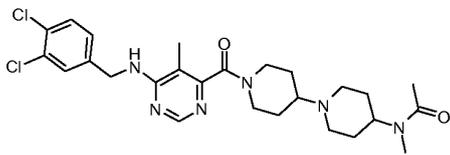
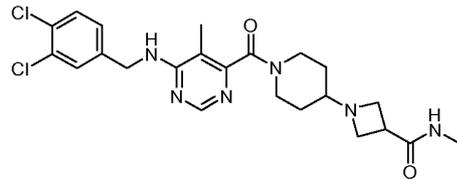
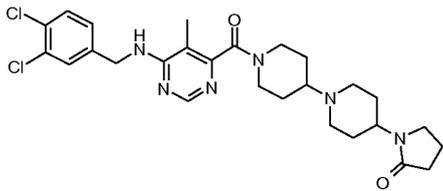
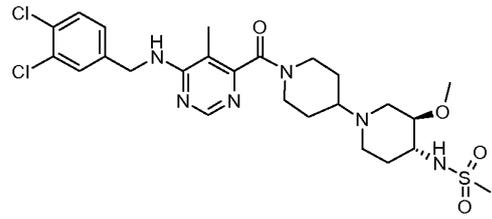
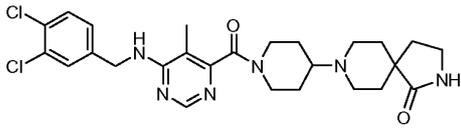


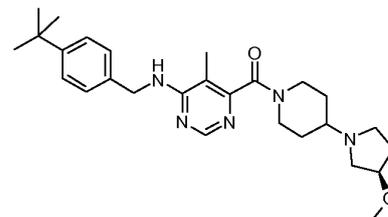
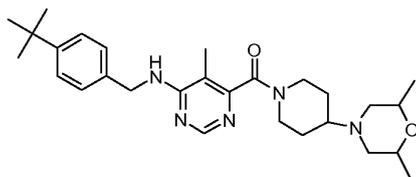
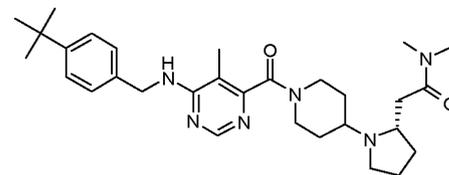
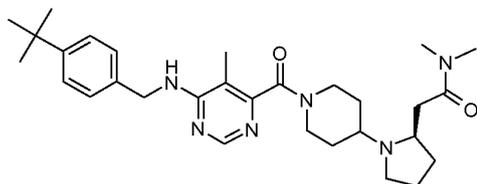
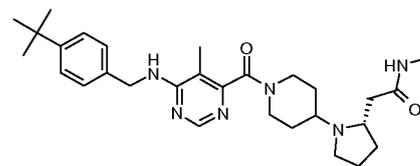
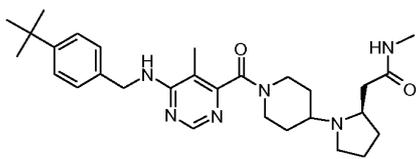
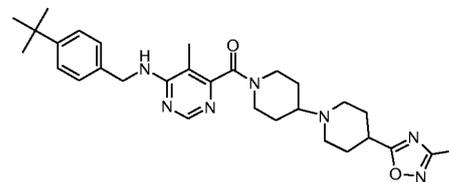
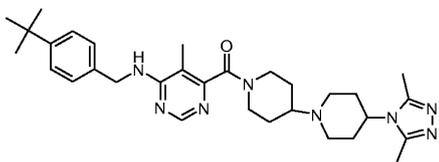
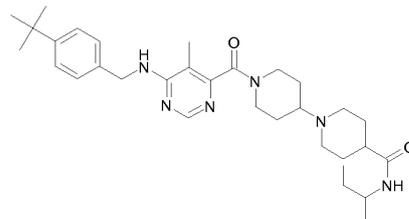
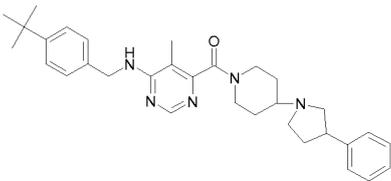
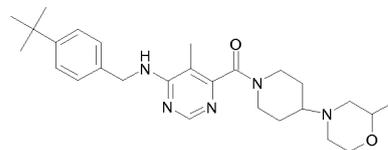
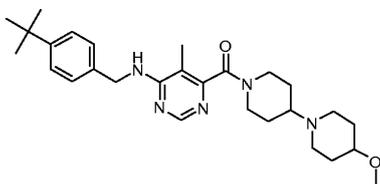
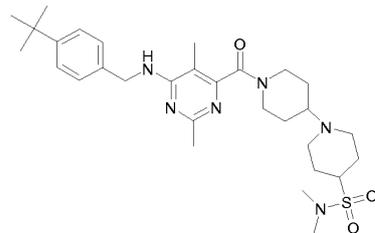
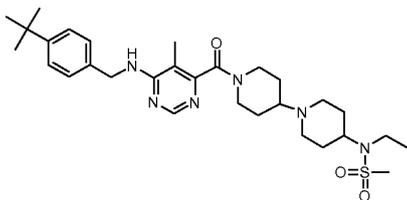
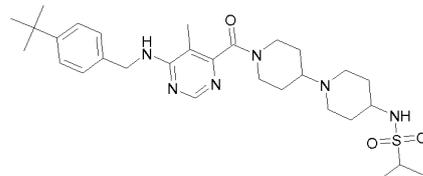
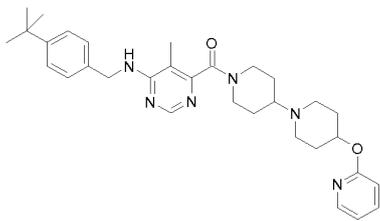


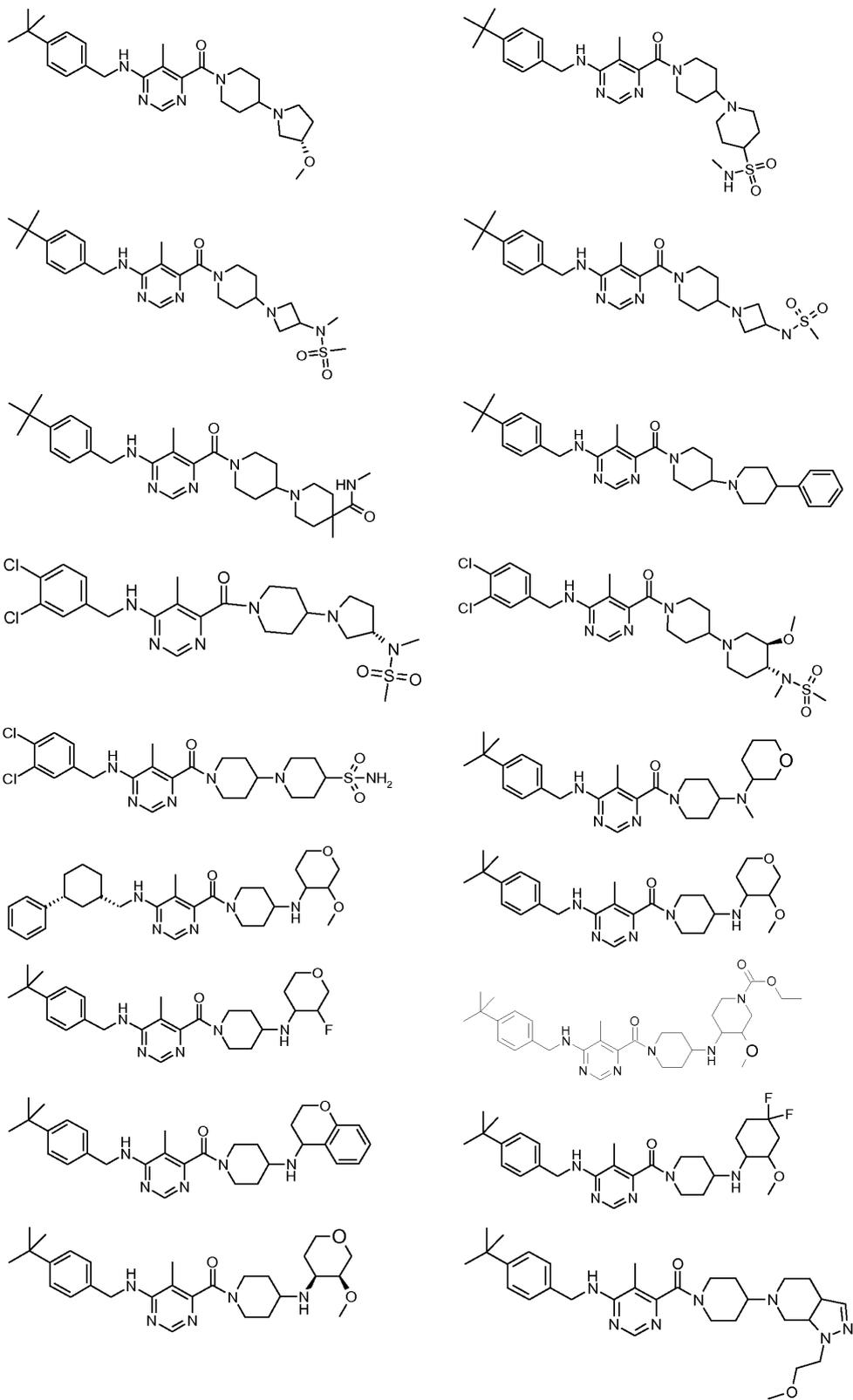


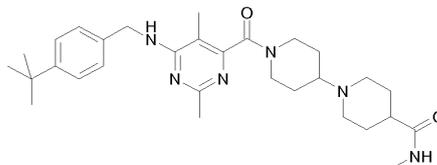
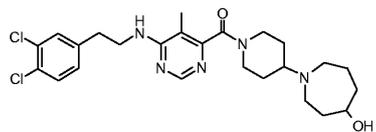
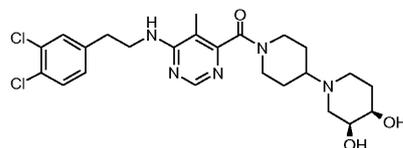
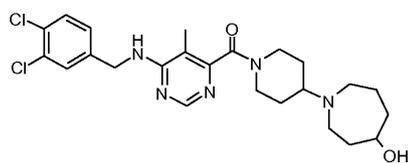
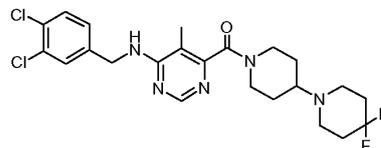
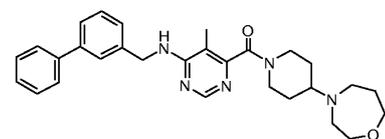
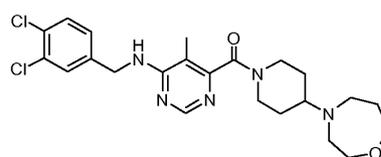
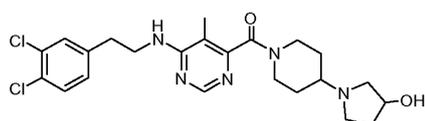
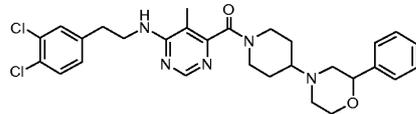
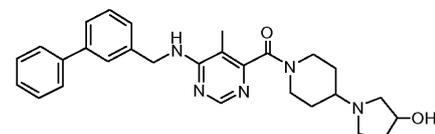
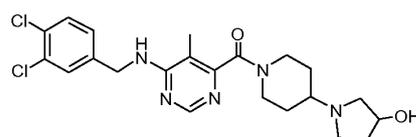
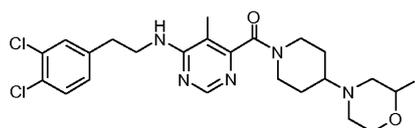
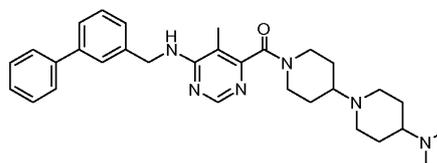
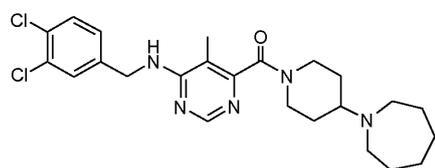
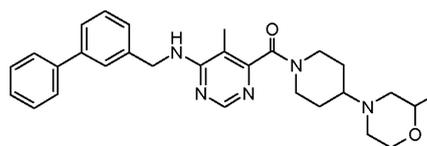
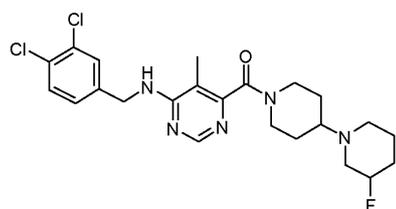
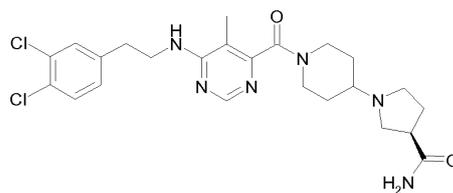
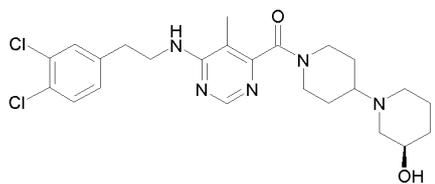


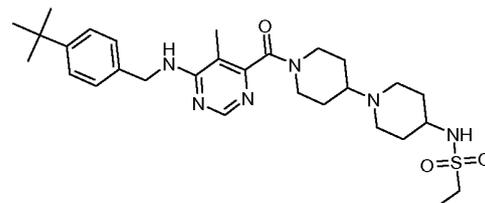
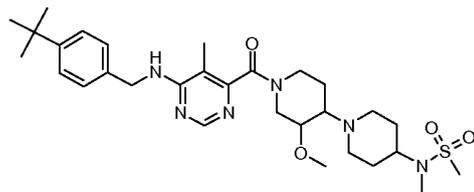
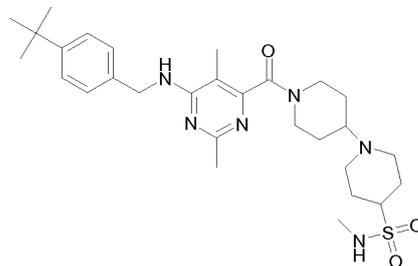
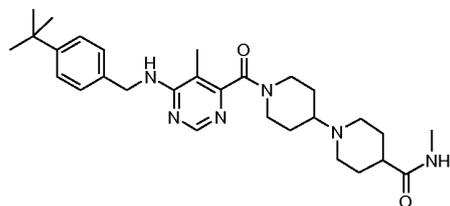
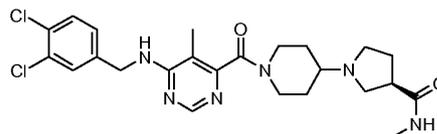
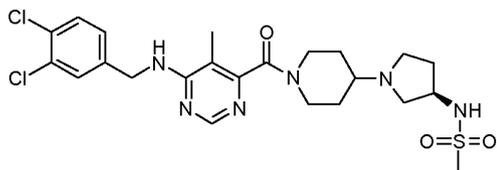
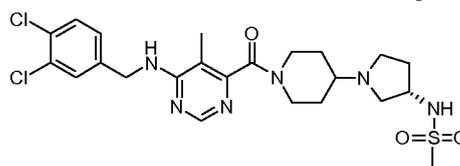
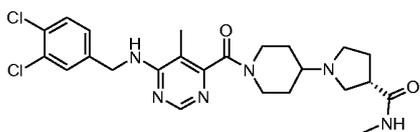
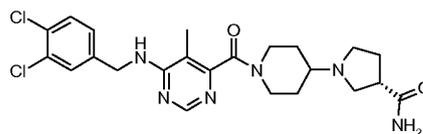
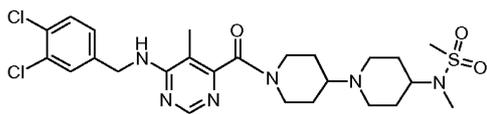
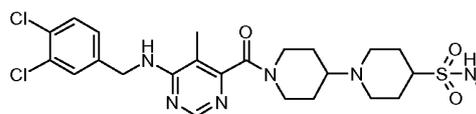
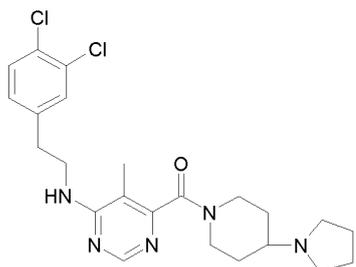
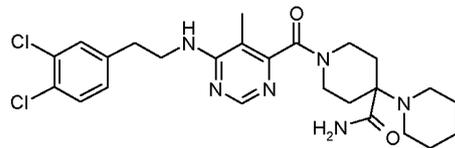
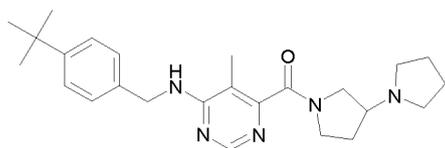
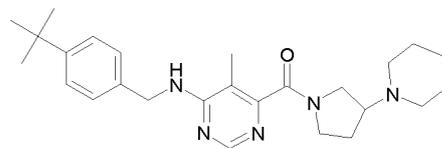
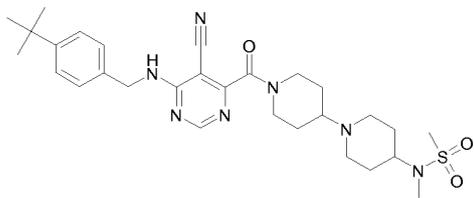


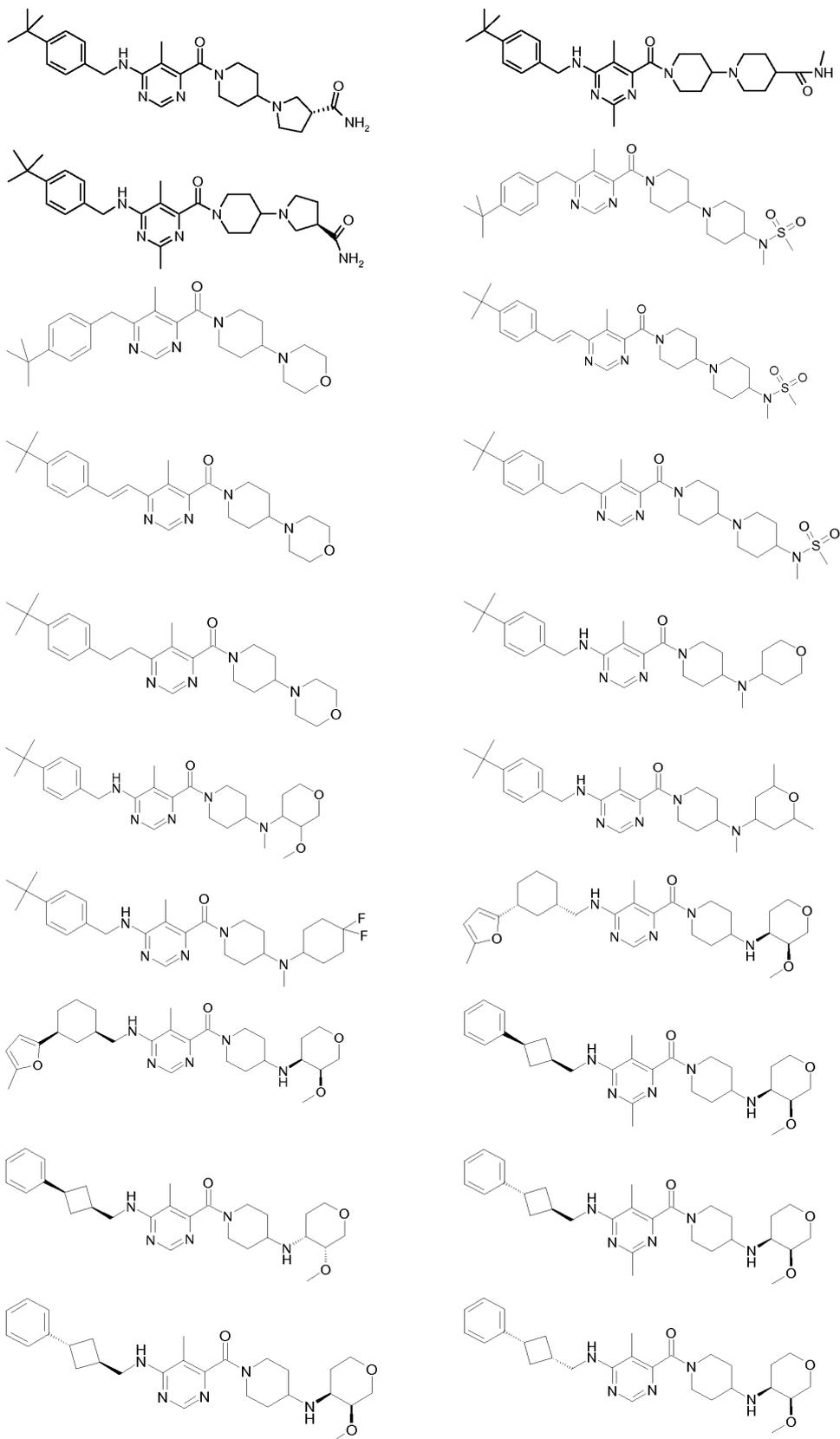


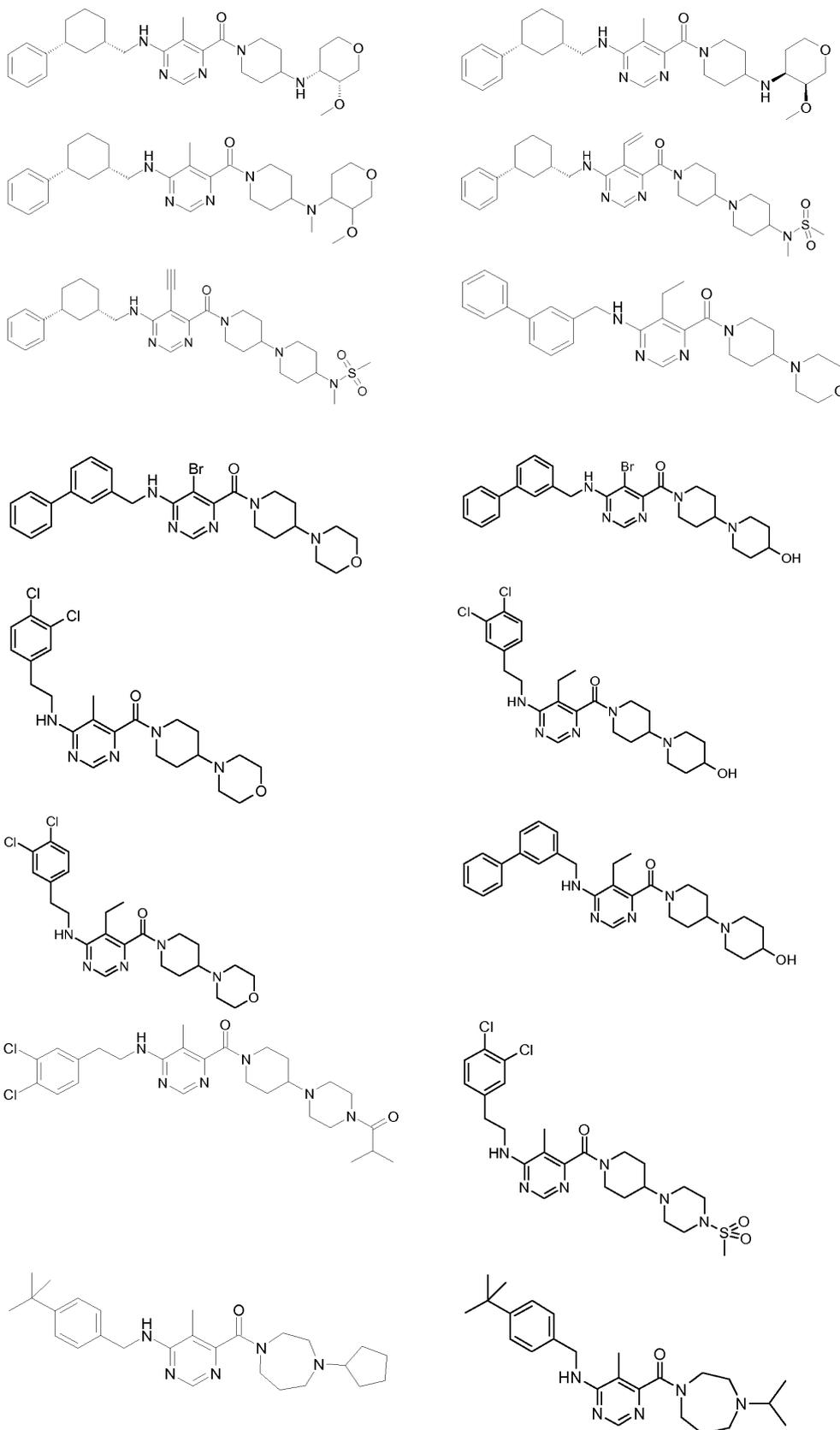


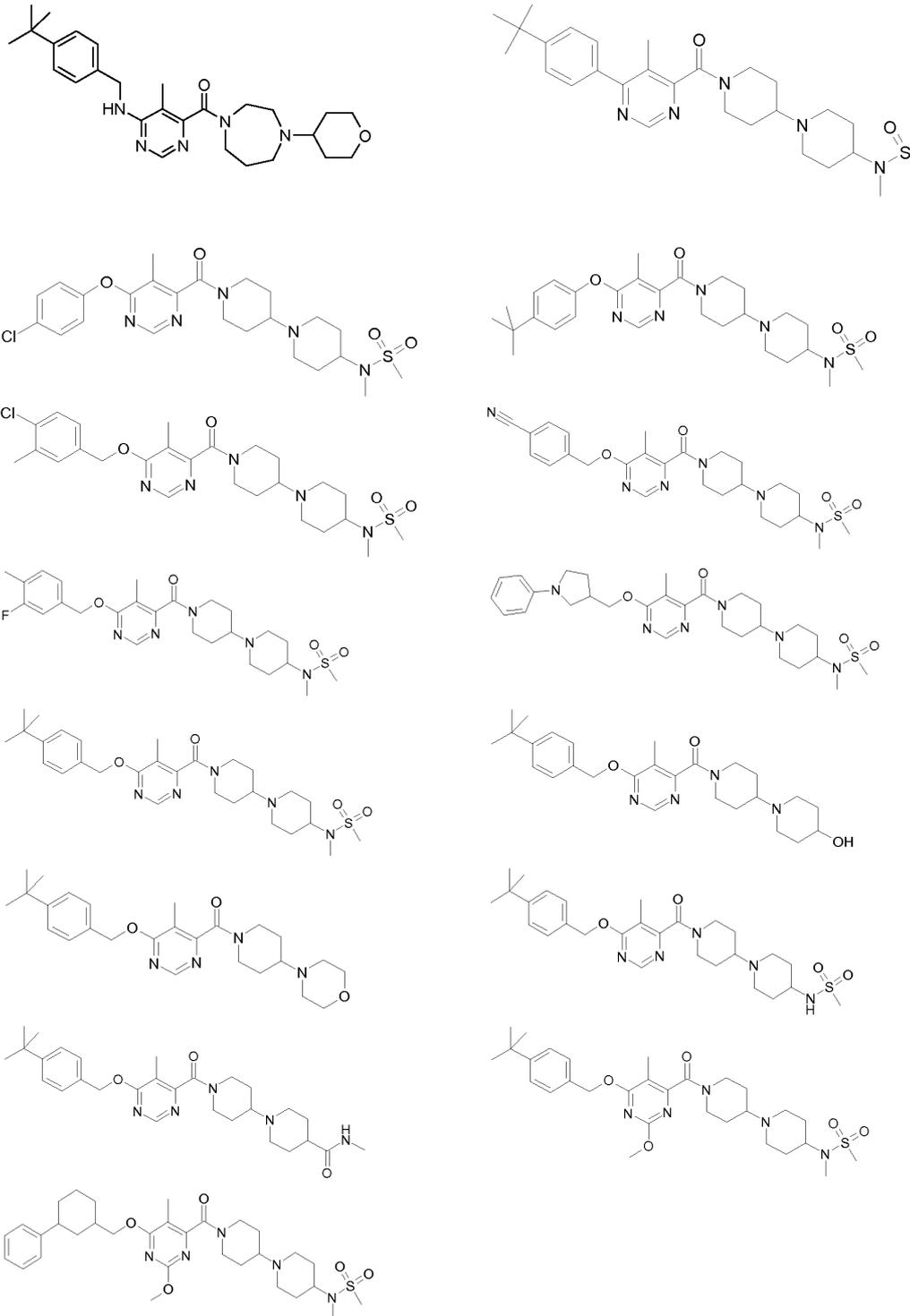












13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso como un medicamento.

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para uso en el tratamiento de osteoartritis, nefropatía diabética, lumbalgia, dolor neuropático o una enfermedad de dolor.